

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK NANOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gökhan KAÇAR

İLAÇ TAŞIYICI PLURONİCL64 POLİMERİNİN
İBUPROFEN ETKİLEŞİMİNİN VE İLAÇ HAPSETME
VERİMİNİN KABA TANECİKLİ MOLEKÜLER
SİMÜLASYONLARLA BELİRLENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Çisem ÇOBAN

EDİRNE – 2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK NANOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gökhan KAÇAR

İLAÇ TAŞIYICI PLURONİCL64 POLİMERİNİN
İBUPROFEN ETKİLEŞİMİNİN VE İLAÇ HAPSETME
VERİMİNİN KABA TANECİKLİ MOLEKÜLER
SİMÜLASYONLARLA BELİRLENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Çisem ÇOBAN

Tez No:

EDİRNE – 2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Nanoteknoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Gökhan KAÇAR danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Çisem ÇOBAN tarafından tez başlığı “İlaç Taşıyıcı PluronicL64 Polimerinin İbuprofen Etkileşiminin ve İlaç Hapsetme Veriminin Kaba Tanecikli Moleküler Simülasyonlarla Belirlenmesi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 30/05/2019 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans Tezi” olarak kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Elife Zerrin BAĞCI
JÜRİ BAŞKANI



Doç. Dr. Gökhan KAÇAR
ÜYE



Dr. Öğr. Üyesi Serap YILMAZ
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr.

Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her bölümünde büyük desteğini ve yardımlarını gördüğüm, çalışmalarımın esnasında her aşamasında bilimsel desteğini ve yol göstericiliğini esirgemeyen danışman hocam Sn. Doç. Dr. Gökhan Kaçar'a

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, zor günlerin yükünü varlığıyla hafifleten eşim Onur Çoban'a

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim beni bugünlere getiren sevgili aileme

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PLURONİC POLİMERLERİN ÖZELLİKLERİ	4
MOLEKÜLER SİMÜLASYONLARIN İLAÇ TAŞIMADA KULLANIMI	6
DAĞILICI PARÇACIK DİNAMIĞI (DPD) KABA TANECİKLİ SİMÜLASYON YÖNTEMİ	8
RADYAL DAĞILIM FONKSİYONU (RDF)	11
İLAÇ YÜKLEME VERİMLİLİĞİ	12
GEREÇ VE YÖNTEMLER	13
BULGULAR	19
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	38
ÖZET	41
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	45
ŞEKİLLER LİSTESİ	51
ÖZGEÇMİŞ	53
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

SİMGELER

a_{ij}	i kaba taneciğinin kendi-benzer kaba tanecikler arasındaki DPD etkileşim parametresi
\hat{a}_{ij}	i ve j kaba tanecikleri arasındaki DPD nötr etkileşim parametresi
f_i	DPD simülasyonunda i kaba taneciği üzerine etkiyen toplam kuvvet
$f_{ij}^C, f_{ij}^D, f_{ij}^R$	i ve j kaba tanecikleri arasındaki koruyucu kuvvet, dağıtıcı kuvvet ve rastgele kuvvetler
k_{ij}	Bağ kuvveti sabiti
k_{ijk}^{CH}	Açı potansiyelinin yay sabiti
L	Korona kalınlığı
$N_{\text{polimer kaba tanecik}}$	Polimer kaba tanecik sayısı
$N_{\text{ilaç kaba tanecik}}$	İlaç kaba tanecik sayısı
$N_{\text{su kaba tanecik}}$	Su kaba tanecik sayısı
$N_{\text{toplam kaba tanecik}}$	Toplam kaba tanecik sayısı
P	DPD simülasyonlarında kullanılan basınç değeri
r_c	DPD simülasyonlarında cut-off (kesme) yarıçapı değeri
r_i	i kaba taneciğinin DPD ölçeğinde kaba taneciklerin pozisyonu
r_0	Referans bağ uzunluğu
R_c	Çekirdek yarıçapı
R_h	Hidrodinamik yarıçap

T	Sıcaklık
v	Parçacıkların hızları
\bar{V}	Kaba tanecik hacmi ortalama değeri
θ_{ijk}	Bağ açısı denge değeri
θ_0	Referans açısı denge değeri
ρ	Boyutsuz sayı yoğunluğu
ρ_i	i kaba taneciğinin boyutsuz yoğunluğu
δ_i	Çözünürlük parametresi
x_i	i kaba taneciğinin mol kesri cinsinden konsantrasyon değeri
x_{polimer}	Polimer mol kesri
x_{su}	Su mol kesri
χ_{ij}	i ve j kaba tanecikleri arasındaki Flory-Huggins parametresi
w_{polimer}	Polimer ağırlık kesri

KISALTMALAR

CNS: Central Nervous System (Merkezi Sinir Sistemi)

DDS: Drug Delivery System (İlaç Taşıma Sistemi)

DLE: Drug Loading Efficiency (İlaç Hapsetme Verimliliği)

DPD: Dissipative Particle Dynamics (Dağılıcı Parçacık Dinamiği)

EPR: Enhanced Permeability and Retention (Genişletilmiş Geçirgenlik ve Tutma)

FENE: Finitely Extendible Nonlinear Elastic (Sonlu Uzatılabilir Doğrusal Olmayan Elastik)

HLB: Hydrophilic-Lipophilic Balance (Hidrofilik-Lipofilik Denge)

KMK: Kritik Misel Konsantrasyonu

KMS: Kritik Misel Sıcaklığı

PEG: Polyethylene glycol (Polietilen glikol)

PPO: Polypropylene oxide (Propipilen oksit)

RDF: Radial Distribution Function (Radyal Dağılım Fonksiyonu)

GİRİŞ VE AMAÇ

Nanoteknoloji, malzemelerin nano boyuttaki (10^{-9} metre mertebesi) özelliklerinden ve davranışlarından yola çıkarak yeni malzemeler tasarlanmasını ve üretilmesini hedefler. Nanoteknoloji alanında çalışan araştırmacılar, “özgünlük”, “yenilik” ve “maddenin temelinden kazanılan en iyi özellikleri” sunmayı hedeflemektedirler. Günümüz dünyasında ve gelişen teknoloji içinde nanoteknolojinin önemi günden güne artmaktadır.

Tıpta hastalıkların teşhisi, önlenmesi ve tedavisi için nano boyutlu araçlar gittikçe daha çok kullanılır hale gelmektedir (1) ve günümüzde ilk kuşak nano ilaçlar rutin klinik kullanımdadır (2). Bu amaçla kullanılan nano yapılara lipozomlar, polimer nanoparçacıklar, dentritik polimerler ve nanomiseller örnek gösterilebilir. Nano boyuttaki parçacıklar, çok çeşitli biyolojik özellik vermesi için modifiye edilmekte, ve daha güvenli ve verimli ilaç taşıyıcılar olarak kullanılabilir (3-5).

Polimerik malzemelerin kullanımı çok geniş (6) ve polimer bazlı formülasyonlar en başarılı nano ilaçlar arasındadır (6-10). Nanoparçacıklar fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinden dolayı hastalıkların tanısı ve tedavisi için çok uygundur. Örnek olarak, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalıklarının tedavisi ve tanısı için bu teknolojik yaklaşımı kullanmak umut vadetmektedir. CNS bozukluğu olan hastalara ilaç tedavisinin geliştirilmesi araştırmalarında çeşitli nano çözeltiler, polimer bazlı teknikler ve nanomalzemeler kullanılmaktadır. CNS ve diğer hastalıkların tedavisini gerçekleştirmek için biyomedikal, biyomalzeme ve farmasötik bilimlerinde uzmanlık gereklidir (11).

Bu tezde, belirli bir polimer ilaç taşıma sisteminin (DDS) moleküler seviyede simülasyonunun gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. İlaç taşıma için polimer sistem olarak

PluronicL64 kullanılmıştır. Pluronic zincirleri, bir triblok yapı içerisinde düzenlenmiş hidrofilik ve hidrofobik blokları içeren amfifilik blok kopolimerleridir. Hidrofilik ve hidrofobik bloklar, sırasıyla polietilen glikol (PEG) ve polipropilen oksitten (PPO) oluşur ve polimerik zincirdeki bu hidrofilik ve hidrofobik birimlerin sayısı, Pluronic zincirlerinin yapısını ve özelliklerini karakterize eder. Pluronic zincirlerinin iki blok hidrofilik polietilen glikol ile kovalent olarak bağlanmış hidrofobik polipropilen oksit yapısı Pluronic zincirlerinin çeşitli ilaçları depolamak için misel agregatları olarak kullanılmasının nedenlerindedir. Kanser tedavisi için Pluronic blok kopolimerlere olan yoğun ilgiye rağmen, son zamanlarda sadece biyomembranları içeren moleküler simülasyon çalışmalarına konu olmuştur (12). Pluronic zincirlerinin ilaç taşıyıcı nano yapılar olarak sıkça kullanılmasına karşın nano yapı-ilaç etkileşimleri, nano boyuttaki yapı ve ilaç taşıma potansiyeli kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Bu amaç için bu tezde Pluronic polimerinin ilaç taşıyıcı bir sistem olarak incelenmesi, moleküler boyutta bilgi edinmemizi sağlayan moleküler simülasyonlar yoluyla gerçekleştirilmiştir. Bu sayede, incelenen sistemin ilaç etkileşim, moleküler yapı ve ilaç yükleme kapasitesinin teorik olarak elde edilmesi ve deneysel çalışmalarla karşılaştırılabilmesinin önünün açılması amaçlanmıştır.

Bu tez kapsamında, ilaç taşıma polimer sisteminin yapısının oluşturulması ve ilaç yükleme kapasitesinin hesaplanması çalışmalarında polimer olarak PluronicL64 kopolimeri kullanılmış ve simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Misel şeklindeki ilaç taşıyıcı polimer yapılar, sudaki polimer konsantrasyonu değiştirilerek oluşturulmuş ve ardından İbuprofen ve Aspirin ilaçları yüklenmiştir. Oluşturulan polimer nanoyapıya ilacın yüklenmesi ve yükleme kapasitesinin hesaplanması tezin diğer amaçları arasındadır.

GENEL BİLGİLER

İLAÇ TAŞIMADA PLURONİC POLİMER YAPILAR

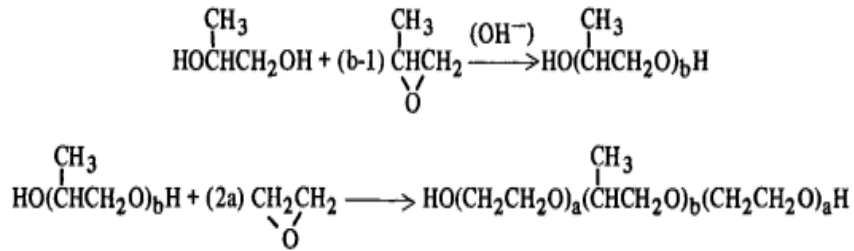
Polimerik miseller (13), uygun kopolimer koşullarında blok kopolimerlerin (14) kendinden birleştirilmesinin bir sonucu olarak oluşturulmakta ve ilaç taşıyıcı nanomalzemeler (15,16) olarak biyomedikal alanda kullanılmaktadır. Bir ilacı polimerik materyalin içinde taşımanın asıl amacı kan bileşenleri etkisi, kısa sirkülasyon süresi, çözünürlük eksikliği vb. etkileşimlerin bir sonucu olarak ilaç bozunması gibi istenmeyen etkilerin önlenmesidir. (17,18). İlaç kapsüllemenin bir sonucu olarak, ilacın biyoyumluluğunun artması kanda daha uzun dolaşım sürelerine yol açar. Miselin nanometre büyüklüğü (10-100 nm) ve kapsüllenmiş ilacın kanda daha uzun dolaşımı, EPR (Geliştirilmiş Geçirgenlik ve Tutma) etkisine neden olur. EPR etkisi, tanım gereği ilacın, hedef dokuda veya patolojik bölgedeki yavaş birikimiyle pasif hedeflenmesidir (19). Hedef bölgedeki birikmeden sonra ilaç, polimerin parçalanması, difüzyon veya misel yırtılmasının neden olduğu kontrollü salım mekanizmalarıyla polimerik miselin içerisinden salınır (20,21). Bir ilacın kapsülleme ve salım özellikleri hakkında doğru bir şekilde yorum yapabilmek için, polimer-ilaç etkileşimlerinin ve yapısının tam olarak anlaşılması en gerekli adımlardır.

Pluronic, Poloksamer tipi polimerlerin ticari ismidir ve ilaç taşıma materyalleri olarak geniş bir kullanıma sahip olan önemli bir blok kopolimerik malzeme sınıfıdır (22-24). Örnek olarak, Pluronic miseller metotreksat (25), kurkumin (26), HO-AAVPA (27) ve paklitaksel'i (28,29) hapsetmek için kullanılır. Pluronic, bir triblok dizisi PEG-PPO-PEG olan polietilen glikol (PEG) ve polipropilen oksit (PPO) gruplarından oluşur. Bu fonksiyonel gruplar içinde

PPO hidrofobik, PEG ise yüksek sıcaklıklarda hidrofilik etki gösterir (30). Pluronic zincirleri sulu çözeltilerde kritik bir sıcaklık ve konsantrasyonun üzerinde amfifilik karakterleri nedeniyle miseller halinde kendi kendine oluşur (31-33). Fiziksel hallerine ve monomer konsantrasyonlarına göre adlandırılmış farklı tipte Pluronic zincir türleri vardır. Bu durum, bir Pluronic miselin ilaç kapsülleme performansını değerlendirmek için incelenmesi gereken çok çeşitli moleküler konformasyonlar ve yapılar oluşturabileceği anlamına gelir.

PLURONIC POLİMERLERİN ÖZELLİKLERİ

Pluronic zincirleri çeşitli moleküler ağırlıklarda ve PPO/PEG oranlarında elde edilebilir. Pluronic kopolimeri, alkali bir katalizör, genellikle sodyum veya potasyum hidroksit varlığında, alkil oksidin anyonik polimerizasyonu ile sentezlenir. Anyonik polimerizasyon ilk olarak 1956 yılında Szwarc tarafından keşfedilmiştir ve o zamandan beri çeşitli blok kopolimerleri sentezlemek için kullanılmıştır (34). Polimerizasyon önce propilen oksit ilave edilerek ve daha sonra düşük moleküler ağırlıklı propilen glikole (750 g/mol'den daha az molekül ağırlığı) etilen oksit ilave edilerek ilerletilir. Reaksiyondan sonra katalizör nötralize edilir ve çıkarılır. Şekil 1, PEG-PPO-PEG triblok kopolimeri üreten reaksiyonların sırasını göstermektedir (35). Bu yöntem kullanılarak değişen moleküler ağırlıktaki Pluronic sistemleri üretilebilir.



Şekil 1. PEG-PPO-PEG triblok kopolimeri üreten reaksiyonlar (35)

Pluronic blok kopolimerleri, sulu ortam içinde kritik misel konsantrasyonun (KMK) altında tekbirimler (unimer) olarak bulunurlar, bu tekbirimler (unimer) KMK'nın üstünde miseller meydana getirmek üzere kümelenirler. Pluronic kopolimerler, düşük moleküler ağırlığa sahip yüzey aktif maddeleri ile karşılaştırıldığında çok daha düşük konsantrasyonlarda miseller oluşturur. Pluronic zincirlerinden oluşturulan miseller, liyofobik PPO bloklarının şişmiş bir çekirdeğinden ve liyofil PEG bloklarının esnek koronalarından

oluşur. Pluronic zincirlerinin miselizasyonu KMK, kritik misel sıcaklığı (KMS), misel molekül ağırlığı ve toplanma-ilişkilendirme sayısı ile karakterizedir. Miseller, aynı zamanda, büyüklük R_g yarıçapı, çekirdek yarıçapı R_c , korona L kalınlığı, hidrodinamik yarıçap R_h ve R_g/R_h oranı (36) içeren büyüklük ve şekline göre karakterize edilir. Misellerin yapısı, aradığımız özelliklere bağlı olarak çeşitli karakterizasyon teknikleri kullanılarak belirlenebilir.

Pluronic polimeri geniş bir moleküler ağırlık ve hidrofilik-lipofilik denge (HLB) aralığında olabileceğinden, farklı Pluronic kopolimerlerini açıkça ayırt etmek için bir isimlendirme verilir. Pluronic kopolimerinin işareti bir harfle başlar ve ardından iki ya da üç basamaklı sayı gelir. Harf, **P** (macun için), **L** (sıvı için) veya **F** (plakalar için) içeren Pluronic kopolimerinin fazını gösterir. İlk tek (ya da iki) basamak 100 ile çarpıldığında polipropilenin yaklaşık moleküler kütesini, son basamak ise 10 ile çarpıldığında polietilen glikol miktarını verir. Örneğin, PluronicL64 polipropilen moleküler kütesinin 600 g/mol olduğu %40 polietilen glikol içeren bir polimer zincirine karşılık gelir. Tablo 1, özellikleri ile birlikte BASF tarafından sağlanan piyasada satılan Pluronic yapıları göstermektedir (37) 1630'dan 14600'e kadar çok geniş bir molekül ağırlığı dağılımının mevcut olduğu görülebilir.

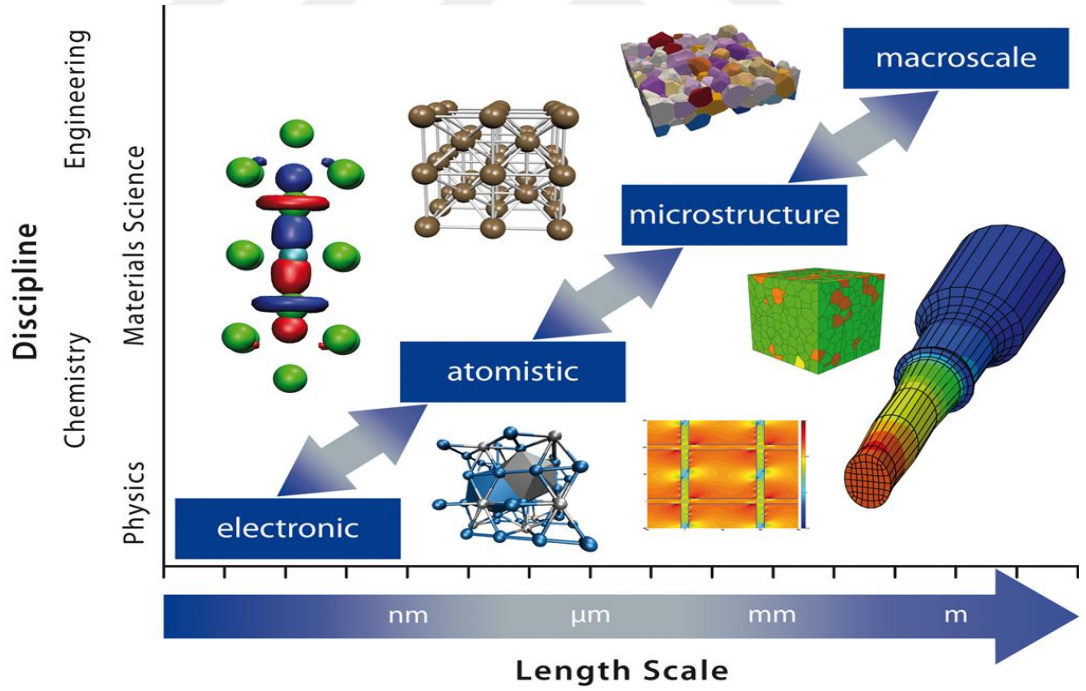
Tablo 1. Pluronic PEG-PPO-PEG kopolimerlerinin özellikleri (37)

A	B	C	D	E	F	G	H	I
L35	1900	50	7	375	49	25	73	18-23
F38	4700	80	48	260	52	35	>100	>24
L42	1630	20	-26	280	46	0	37	7-12
L43	1850	30	-1	310	47	0	42	7-12
L44	2200	40	16	440	45	25	65	12-18
L62	2500	20	-4	450	43	25	32	1-7
L63	2650	30	10	490	43	30	34	7-12
L64	2900	40	16	850	43	40	58	12-18
P65	3400	50	27	180	46	70	82	12-18
F68	8400	80	52	1000	50	35	>100	>24
L72	2750	20	-7	510	39	15	25	1-7
P75	4150	50	27	250	43	100	82	12-18

A: kopolimer; B: ortalama molekül ağırlığı; C: PEG ağırlık%; D: erime akma noktası (°C); E: viskozite (Brookfield) (cps; 25°C'de sıvılar, 60°C, katılarda 77°C); F: yüzey gerilimi% 0.1, 25°C (dyn cm⁻¹); G: köpük yüksekliği (mm) (RossMiles, % 0,1 50°C'de); H: sulu %1'lik solüsyonda bulut noktası (: C); I: HLB (hidrofilik-lipofilik denge).

MOLEKÜLER SİMÜLASYONLARIN İLAÇ TAŞIMADA KULLANIMI

Moleküler simülasyonlar deneysel çalışmalara alternatif olarak genellikle polimerik misellerin moleküler yapısını ve malzeme özelliklerini bilgisayar yardımıyla tahmin etmede kullanılır. Moleküler simülasyonlar, deneysel tekniklerin kullanılmasının sınırlı olduğu nano ölçekli yapı ve dinamikler hakkında bilgi verir. Ayrıca, simülasyonlar doğru kullanıldığı takdirde etkin polimer/ilaç kombinasyonlarının taranmasında, deneylere ekonomik olarak uygun alternatifler olabilir. Moleküler simülasyonlar farklı zaman ve uzunluk ölçeklerinde gerçekleştirilebilir (38). Moleküler yapının rahatlaması (relaxation) ile ilişkili zaman ölçeklerinden dolayı atomistik simülasyonlar polimer misellerin oluşumunu simüle etmede pratik araçlar değildir. Bu zaman ölçeği probleminin üstesinden gelmek için kaba tanecikli simülasyon teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır (39). Şekil 2’de farklı disiplinlerde kullanılan farklı uzunluk ölçekleri gösterilmektedir. Kaba tanecikli simülasyon modelleri atomistik ve makroskopik ölçek arasındadır.



Şekil 2. Farklı ölçeklerde gerçekleştirilen modelleme yaklaşımları (40)

Kaba tanecik oluşumu, bir kimyasal fonksiyonel grubu temsil eden atom grubunun, kaba tanecik denilen yapıyı oluşturmak üzere birlikte gruplanması anlamına gelir. Bu kaba taneciklerin oluşumunda atomistik detay kaybolur ve kaba taneciklerin zamansal evrimini

veren hareket denklemleri, bu taneciklerin Kartezyen koordinatlarını referans olarak çözülür. Kaba tanecikli simülasyonlar, polimerik misellerin (41-44) ve ilaç taşıma polimerik misellerin (12,45-47) incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Çeşitli kaba tanecikli simülasyon teknikleri içinde Dağılıcı Parçacık Dinamiği (DPD) simülasyon yöntemi (48), doğru kullanıldığı takdirde deneyler ile tutarlı sonuçlar vermesinden dolayı (49,50) ilaç taşıyıcı polimer misellerin modelleme ve simülasyonlarında yaygın olarak kullanılan tekniklerden biridir (51-53). DPD'deki kaba tanecikler arasındaki etkileşimler, Flory-Huggins etkileşim parametresi ile ilişkili deneysel çözünürlük parametrelerinden tanımlanır (54). Bu, mezoskopik DPD simülasyonları sırasında kaba tanecikler arasında doğru kimyasal etkileşimlerin dikkate alınmasını sağlar.

Literatürdeki çalışmalar arasında PluronicL64 misellerin farklı konsantrasyonlarda (55,56) mikroyapı ve denge dışı davranışlarının belirlenmesi, altın nanoparçacıkların Pluronic zincirleri (57) ile stabilizasyonu ve hidrofobik bir yüzeye (58) adsorpsiyonun incelenmesi için DPD simülasyonları kullanımı mevcuttur. Bu çalışmalar, her DPD boncuğunun benzer kaba tanecik boyutlarına sahip olduğu geleneksel DPD yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu klasik yöntem gerçek polimerlerin modellenmesinde önemli bir dezavantajdır çünkü gerçekte, DPD kaba taneciklerinin saf sıvı yoğunlukları tarafından belirlenen boyutları birbirinden tamamen farklı olabilir. Bu olumsuz durumun üstesinden gelmek için literatüre alternatif bir DPD parametresi hesaplaması Kaçar ve diğerleri tarafından önerilmiştir. (59). Bu alternatif yöntemle gerçekleştirilen DPD simülasyonları sonucunda, birbirinden farklı kaba tanecik boyutları içeren polimerlerin yapı ve ara yüzey özelliklerinin doğru bir şekilde tahmin edildiği görülmüştür (60-62).

Bu çalışmada, PluronicL64'ün sulu çözeltilerdeki ilaç kapsülleme davranışını incelemek için kaba taneciklerin farklı boyutlarda olduğu DPD simülasyonları kullanılmaktadır. Modellediğimiz ilaçlar genellikle iltihaplanma, ateş ve ağrıyı tedavi etmek için kullanılan ve kimyasal yapısı görece basit olan İbuprofen ve ağrı kesici ve ateş düşürücü şeklinde kullanılan Aspirin olarak seçilmiştir. Bu ilaçların kimyasal yapılarının basit olması kaba tanecik oluşumunda kolaylık sağlamaktadır. Bu çalışma, Pluronic-ilaç etkileşimini, polimer etrafındaki ilaç molekülerinin moleküler yapısını incelemeyi ve Pluronic-ilaç kombinasyonlarının ilaç kapsülleme özelliğini hesapsal olarak belirlemeyi amaçlamaktadır.

DAĞILICI PARÇACIK DİNAMİĞİ (DPD) KABA TANECİKLİ SİMÜLASYON YÖNTEMİ

DPD yönteminde, kaba taneciklerin zaman içerisindeki hareketi Newton'un hareket yasalarını çözerek belirlenir. Kaba tanecik i 'ye etki eden toplam kuvvet f_i , koruyucu kuvvet f_i^C , dağılıcı kuvvet f_i^D ve rastgele kuvvet f_i^R 'nin toplamıdır: $f_i = f_i^C + f_i^D + f_i^R$.

Dağılıcı ve rastgele kuvvetler dalgalanma-dağılma ilişkisi ile bağlıdır ve simülasyonlarda termostat olarak görev yaparak sistemin sıcaklığının sabit kalmasını sağlar (63). Sistemin en kararlı hali olan denge yapısı ise tamamen koruyucu kuvvetler tarafından belirlenir. Tüm kuvvetler çift yönlü davrandığından, momentum korunur ve DPD simülasyonları uzun zaman ve uzunluk ölçeklerinde uygun hidrodinamik davranışa yol açar. Bu, örneğin Brownian dinamiğinden farklıdır ve termodinamik dengeye ulaşmada yararlı olduğu gösterilmiştir (64).

Koruyucu kuvvet, atomlararası etkileşimleri tanımlarken bağlı olan (kovalent bağlar) ve bağlı olmayan (van der Waals etkileşimleri) terimlerden oluşur. Polimerik sistemleri modellerken, bağlı etkileşimler için gerilme ve bükülme potansiyelleri kullanılır.

Moleküler bir yapıda bir kovalent bağı modellemek için, Morse potansiyeli veya sonlu derece uzatılabilir doğrusal olmayan elastik (FENE) potansiyeli gibi birçok etkileşim potansiyeli türü kullanılabilir. Bununla birlikte, herhangi bir moleküler dinamik programında kullanılacak en yaygın potansiyel harmonik bağ potansiyelidir. Harmonik potansiyelin potansiyel enerjisini tanımlayan denklem şu şekilde verilir:

$$V_B = k_{ij}(r_{ij} - r_0)^2 \quad (1)$$

Bu denklemde r_0 referans bağ uzunluğu, k_{ij} kuvvet sabiti ve i ve j atomları arasındaki uzaklığı, dolayısıyla bağın mevcut uzunluğunu belirler. Harmonik potansiyel temel olarak referans bağ uzunluğu boyunca daha ayrıntılı potansiyellerin Taylor yaklaşımıdır. Bu potansiyelden, atom üzerinde etkili olan kuvveti, (merkezi ve koruyucu kuvvetlerle uğraştığımızı varsayarsak) belirlenebilir:

$$F_i = -\nabla_i V_B \quad (2)$$

Denklem (1) 'in (2)' ye yerleştirilmesi, i atomuna etkiyen kuvveti bize verir.

$$F_i = -2 k_{ij}(r_{ij} - r_0) \frac{r_{ij}}{r_{ij}} \quad (3)$$

j atomuna etki eden kuvvet, Newton'un üçüncü yasası nedeniyle eşit büyüklüktedir, ancak atom i 'ye etki eden kuvvete ters yöndedir.

Açı potansiyeli belirlenirken ortak bir atom paylaşan iki bağ arasında bir açının tanımlanması mümkündür. Böylece bir açı, arka arkaya üç i, j ve k atom seti için yazılabilir. Karşılık gelen bağ açısı θ_{ijk} ile gösterilir. Atomların konum vektörlerine dayanarak, iki bağ için bağ vektörleri $r_{ij} = r_i - r_j$ ve $r_{kj} = r_k - r_j$ tanımlanabilir. Her iki bağ vektörü paylaştıkları atoma doğru tanımlanır (bu durumda atom j). Bu tanımlardan, θ_{ijk} açısı aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$\cos \theta_{ijk} = \frac{r_{ij} \cdot r_{kj}}{r_{ij} r_{kj}} \quad (4)$$

Bu denklemde r_{ij} ve r_{kj} bağ vektörlerinin uzunluklarıdır, oysa r_{ij} ve r_{kj} vektörlerdir ve skalar ürünü belirtir. Bağ potansiyeli ile kuvvetin türetilmesine benzer şekilde, i atomuna etkiyen kuvvet,

$$F_i = -\nabla_i V_A = -\frac{\partial V_A}{\partial \cos \theta_{ijk}} \frac{\partial \cos \theta_{ijk}}{\partial r_i} \quad (5)$$

İki tür açı potansiyeli yaygın olarak moleküler dinamik programlarında bulunur. Bağ potansiyeline benzer şekilde, açı potansiyeli harmonik olarak ifade edilir.

$$V_A = k_{ijk}^H (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \quad (6)$$

θ_0 referans açısı ve k_{ijk}^H açı potansiyelinin harmonik versiyonu için sabit bir güçtür. Denklem (6)'nın (5) ile birleştirilmesi, atom i üzerindeki kuvvet ifadesini verir ve j ve k atomlarındaki kuvvetler için benzer ifadeler elde edilebilir (65).

DPD yönteminde bağlı olmayan etkileşimler tamamen itici, yumuşak, kısa menzilli ve türe özgüdür. Diğer bir deyişle, koruyucu potansiyel $V_{DPD,ij}(r)$ yumuşak bir potansiyeldir,

$$V_{DPD,ij}(r) = \begin{cases} \frac{a_{ij}}{2} \left(1 - \frac{r}{r_{DPD}}\right)^2 & r < r_{DPD} \\ 0 & r \geq r_{DPD} \end{cases} \quad (7)$$

Bu denklemde r , i ve j kaba tanecikleri arasındaki mesafeyi gösterir. a_{ij} , $k_B T$ biriminde maksimum etkileşim kuvvetidir ve r_{DPD} bağlanmayan etkileşimler için cut-off (kesme) mesafesidir. Eğer iki kaba tanecik birbirlerine kesme mesafesi kadar uzaklıktaysa, aralarındaki bağlı olmayan etkileşimler hesaplanır. r_{DPD} ifadesi, bir birim DPD uzunluğu ile

fiziksel birimler arasındaki ölçeklendirme ilişkisidir. Bu, karışımdaki ortalama mol hacmindeki kaba taneciklerden hesaplanır (60). Bu nedenle r_{DPD} , farklı karışımlar için farklı değerler alır, çünkü belirli bir boncuğun temsil ettiği ortalama molar hacim, polimer, su ve ilacın karışım oranlarına göre değişmektedir.

DPD simülasyonlarında boyutsuz genel DPD sayı yoğunluğu ρr_{DPD}^3 belirli bir değer almaktadır (66). Sayı yoğunluğu birim hacim başına düşen kaba tanecik sayısıdır. Bu tezde DPD uzunluk ölçeği, toplam DPD yoğunluğu yaklaşık $\rho r_{DPD}^3 = 3$ olacağı şekilde seçilmiştir. Bu değer, DPD simülasyonlarında en sık kullanılan değerdir.

Kaba tanecikler arasındaki bağlı olmayan DPD etkileşimleri tanımlanırken kendi-benzer (aynı tipteki kaba tanecikler arasında) ve diğerleri ile olan etkileşimler hesaplanmaktadır. Aynı tipteki kaba taneciklerin kendi-benzer etkileşimleri için aşağıdaki denklem kullanılmıştır (59).

$$a_{ii} = \frac{p - \rho_{i,saf} k_B T}{\alpha \rho_{i,saf}^2 r_{DPD}^3} \quad (8)$$

Klasik DPD yönteminde ikili etkileşimler, Groot ve Warren'ın, Flory-Huggins etkileşim parametresini DPD'ye ilişkilendirdiği şekliyle hesaplanır (54)

$$\Delta a_{ij} = 3,51 \chi_{ij} k_B T \quad \Delta a_{ij} = a_{ij} - \hat{a}_{ij}, \quad \rho r_{DPD}^3 = 3 \quad (9)$$

Bu denklemde \hat{a}_{ij} her kaba tanecik çifti için nötr itme parametresidir ve kaba tanecikler arasındaki sıfır itme kuvvetini temsil etmektedir. χ_{ij} parametresi ise kaba tanecikler arasındaki karıştırma veya ayrılma karakterini temsil eden Flory-Huggins parametresidir. $\rho_{i,saf}$ değeri belirli bir kaba tanecik tipinin deneysel yoğunluğunu (DPD biriminde) vermektedir. Nötr itme parametresi ise aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

$$\hat{a}_{ij} = \sqrt{a_{ii} a_{jj}} \quad (10)$$

Bu çalışmada, kaba taneciklerin farklı boyutlarda olduğu DPD parametrelerinin hesaplanmasında kaba taneciklerin deneysel hacimlerini simülasyonlarda ortaya çıkmasını sağlayan alternatif bir yöntem kullanılmıştır (59).

$$\Delta a_{ij} = \frac{p}{0,0454(a_{ii} \rho_i^{\text{saf}} + a_{jj} \rho_j^{\text{saf}})} \chi_{ij} k_B T \quad (11)$$

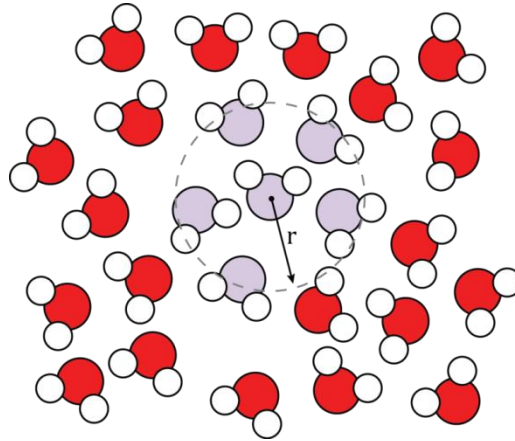
$$\Delta a_{ij} = a_{ij} - \hat{a}_{ij} \quad pr_{\text{DPD}}^3 \approx 23,8 k_B T$$

Bu denklemde Flory-Huggins terimi χ_{ij} , deneysel çözünürlük parametreleri δ gibi termodinamik özelliklerini kullanarak $\chi_{ij} = \bar{V}(\delta_i - \delta_j)^2/k_B T$ ifadesi ile hesaplanır (67,68). Hesaplanan çözünürlük parametrelerinin ve Flory-Huggins etkileşim parametrelerinin değerleri Ekler bölümünde verilmiştir.

RADYAL DAĞILIM FONKSİYONU (RDF)

Bu tezde Radyal Dağılım Fonksiyonları polimer ve ilaç etkileşimlerinin moleküler yapı üzerine etkisinin incelenmesi için hesaplanmıştır. $g(r)$ ifadesi ile de gösterilen Radyal Dağılım Fonksiyonu (RDF), bir parçacıktan r kadar mesafede belirli başka bir parçacık bulma olasılığını tanımlar. RDF, maddenin fiziksel haline güçlü bir şekilde bağlıdır ve bu nedenle katı maddeler, gazlar ve sıvılar için büyük ölçüde değişik şekilde elde edilir (69). Bir sıvının herhangi bir noktasındaki ortalama yoğunluk yığın yoğunluğu ρ olarak adlandırılır. Bu yoğunluk, bir sıvı için her zaman aynıdır. Fakat, bir molekülden belirli bir mesafede bulunan sıvının yoğunluğu yerel yoğunluğa $\rho(r)$ olarak adlandırılır ve sıvıların yapısına bağlıdır. $g(r)$, kütle yoğunluğunu yerel yoğunluğa bağlar. Yerel yoğunluk aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\rho(r) = \rho^{\text{bulk}} g(r)$$



Şekil 3. Radyal Dağılım Fonksiyonunun hesaplanmasının şematik gösterimi (69)

RDF'deki farklılık moleküler yapı ve dizilişler arasındaki farklılığı karakterize eder. Dolayısıyla, bu tez içerisinde farklı konsantrasyondaki polimer-ilaç etkileşimlerinin moleküler yapı üzerine etkisi RDF grafikleri hesaplanarak incelenmiştir.

İLAÇ YÜKLEME VERİMLİLİĞİ

Küçük molekülü ilaçların hidrofobik polimerlerde veya amfifilik kopolimerlerde kapsüllenmesi, polimerik nanoparçacıkların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmıştır (70). İlaç yükleme verimi (DLE), aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

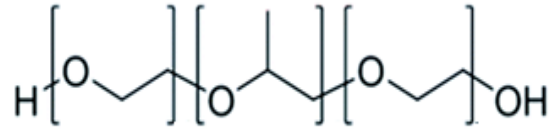
$$\text{İlaç yükleme verimi} = \frac{\text{Enkapsüle edilen ilaç moleküllerinin sayısı}}{\text{Toplam ilaç molekül sayısı}}$$

İlaç yükleme veriminin hesaplanması için bir bilgisayar kodu Fortran dilinde yazılmış ve simülasyonlar sonucu elde edilen üç boyutlu yapılar (Kartezyen koordinatlar) kullanılmıştır. Fortran bilgisayar kodu ile polimer yapının $3 r_{DPD}$ (DPD uzunluk ölçeğinde) yakınındaki ilaç molekülleri belirlenmektedir ve bu kriteri sağlayan ilaç molekülleri polimer içerisinde olacak şekilde sayılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

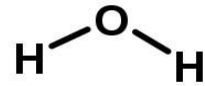
SİSTEM BİLEŞENLERİ

İbuprofen ve Aspirin model ilaçlar olarak seçilirken, PluronicL64 nanoyapı ve çözücü olarak su seçilmiştir. PluronicL64 polimerinin, model ilaçların ve çözücü olarak suyun kimyasal yapısı Şekil 4’de gösterildiği gibidir.

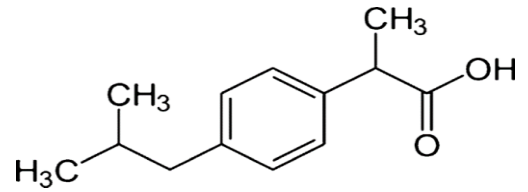


Nanoyapı PluronicL64 (PEG-PPO-PEG)

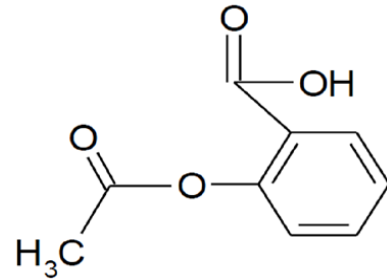
Çözücü: Su



Model İlaç: İbuprofen



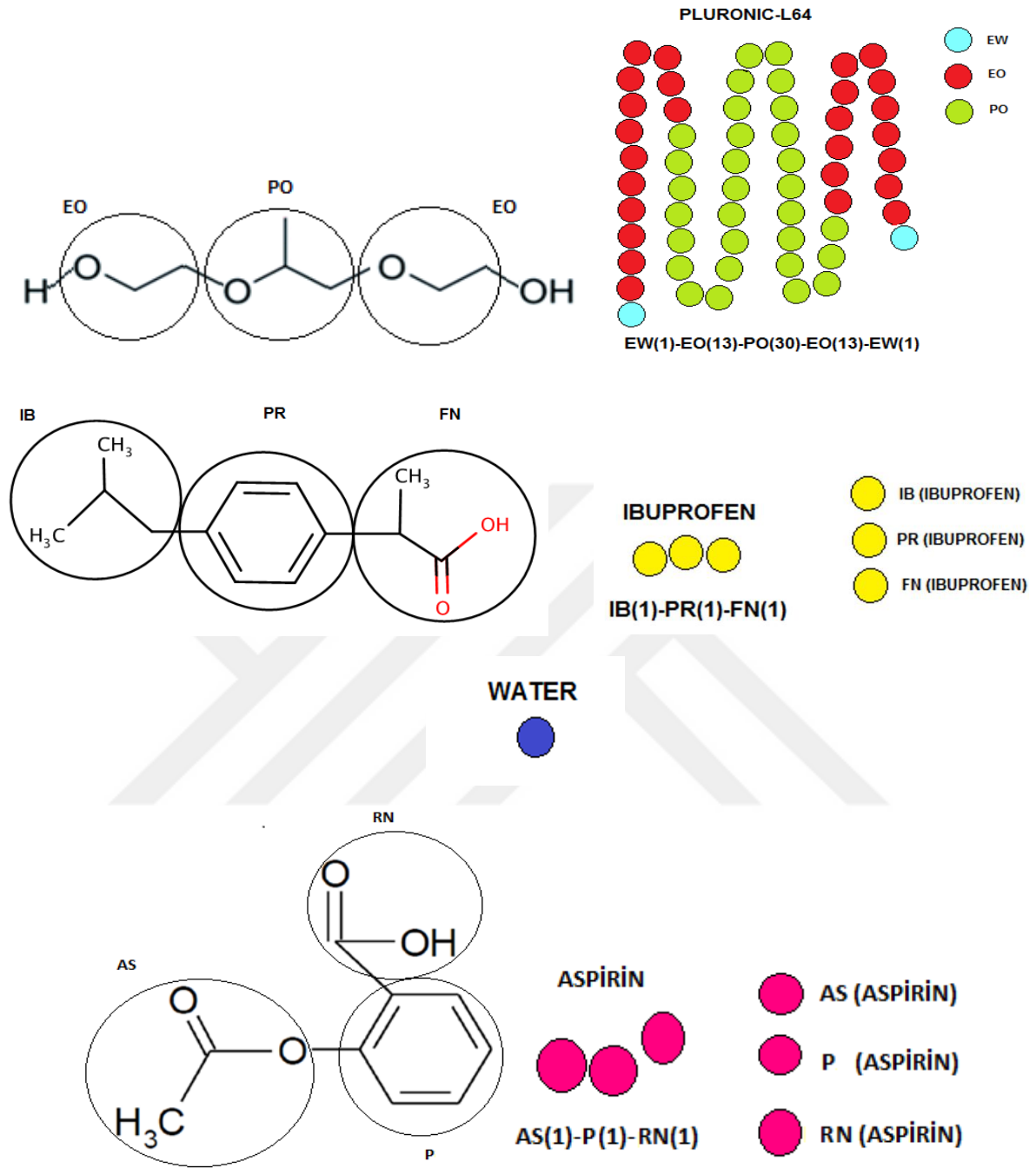
Model İlaç: Aspirin



Şekil 4. Nanoyapı PluronicL64 (PEG-PPO-PEG), model ilaç İbuprofen ve Aspirin ve çözücü olarak suyun kimyasal yapısı

Sistem Bileşenleri için Coarse Graining (Kaba Tanecik) Modellemesi

Yukarıdaki bölümlerde bahsedildiği gibi DPD simülasyonlarında, bir DPD kaba taneciği bir atom grubunu veya bir sıvı hacmini temsil eder. Tezdeki moleküllerin kaba tanecik haline getirilmesi Şekil 5'te gösterilmiştir. PluronicL64 nanoyapısı EW, EO, PO olmak üzere üç tip kaba tanecik, İbuprofen ilaç molekülü IB, PR, FN olmak üzere üç tip kaba tanecik ve bir su molekülü tek bir tip kaba tanecik ile temsil edilir. PluronicL64 nanoyapısının bir molekülü $EW_1-EO_{13}-PO_{30}-EO_{13}-EW_1$ olmak üzere toplam 58 kaba tanecik, İbuprofen model ilacının bir molekülü $IB_1-PR_1-FN_1$ olmak üzere toplam 3 kaba tanecikten oluşmaktadır. Benzer şekilde Aspirin de $AS_1-P_1-RN_1$ şekilde 3 tip kaba tanecikten meydana gelmiştir. Alt simgedeki sayılar monomerlerin tekrar etme miktarını göstermektedir. PluronicL64 nanoyapısı, İbuprofen ve Aspirin ilaçları ve çözücü olarak su için kaba tanecik modellemesi Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. PluronicL64 nanoyapısı, İbuprofen ve Aspirin model ilacı ve çözücü olarak Su moleküllerinden kaba tanecik oluşumu

Tablo 2’de ise simülasyonlarda kullanılan DPD parametrelerini hesaplamak için gerekli kaba taneciklere ait fizikokimyasal değerler verilmiştir.

Tablo 2. Sistem kaba taneciklerinin yoğunluk ρ , moleküler ağırlık M_w , boyutsuz yoğunluk ρ_i ve çözünürlük parametresi δ_i değerleri

	EW	EO	PO	EO	EW	W	IB	PR	FN
ρ (g/cm ³)	1,000	0,780	0,791	0,780	1,000	1,000	0,612	0,873	1,000
M_w (g/mol)	18,015	45,068	58,095	45,068	18,015	18,015	57,000	76,000	74,000
ρ_i	0,0334	0,0104	0,0081	0,0104	0,0334	0,0334	0,0064	0,0069	0,0083
δ_i	47,00	26,50	30,20	26,50	47,00	47,00	13,28	18,50	18,70

	EW	EO	PO	EO	EW	W	AS	P	RN
ρ (g/cm ³)	1,000	0,780	0,791	0,780	1,000	1,000	1,069	0,873	1,000
M_w (g/mol)	18,015	45,068	58,095	45,068	18,015	18,015	59,000	76,000	45,000
ρ_i	0,0334	0,0104	0,0081	0,0104	0,0334	0,0334	0,0109	0,0069	0,0154
δ_i	47,00	26,50	30,20	26,50	47,00	47,00	21,40	18,50	24,90

DPD SİMÜLASYON DETAYLARI

Bu tez çalışmasında, ilk setin sadece Pluronic zincirlerinin sulu çözeltileri için olduğu ve ikinci setin çeşitli polimer mol kesirlerinde polimer ve suyla birleştirilmiş İbuprofen için olduğu iki simülasyon setini ele alıyoruz. Polimere İbuprofen yüklemesi, yalnızca polimerin küresel miseller oluşturduğu mol kesirleri için incelenmiştir. İlk set simülasyonların amacı Pluronic polimerinin sulu çözeltilerinin simülasyonlar yoluyla faz diyagramlarını elde etmektir. Pluronic zincirlerinin sulu çözeltileri 0,1 ila 0,9 arasında 0,1'lik bir artışla değişen mol kesirleri ile oluşturulmuştur. Simülasyonları gerçekleştirilen polimer-su karışımlarının DPD etkileşim parametreleri Ekler bölümünde verilmiştir. Simülasyonlarda, toplam kaba tanecik 150.000 olarak belirlenmiştir ve bu değer sabit tutularak polimer, su ve İbuprofen miktarı karşılık gelen mol kesrine göre hesaplanmıştır. Bir simülasyon kutusundaki kaba tanecik sayısı yoğunluğu 3'tür ve bu değer $36,8 \times 36,8 \times 36,8 r_{DPD}^3$ simülasyon kutusu boyutlarına karşılık gelir. Tüm DPD simülasyonlar, $0,02 t_{DPD}$ zaman aralığı ile çalıştırılır. Gerçekleştirilen simülasyonlar, yaklaşık $0,5 \mu s$ 'lik gerçek bir zamana karşılık gelen toplam 3×10^5 DPD adımıyla gerçekleştirilmiştir. Veri işleme için son 10^5 adım kullanılmıştır. Simülasyonlar, tüm boyutlarda kullanılan periyodik sınır koşullarında NVE topluluğu ve LAMMPS simülasyon paketi (71) kullanılarak, Scienomics'in MAPS platformu (Materials and Processes Platform, Versiyon 4.0.1, Scienomics SARL, Paris, Fransa. Lisans no: F4F26D171BCB) ile gerçekleştirilmiştir. Simülasyonlarda bağ potansiyeli $10 k_B T / r_{DPD}^2$ olarak seçilmiştir. Açık potansiyeli kullanılmamıştır.

Yukarıda bahsedildiği gibi mol kesirlerinin hesaplanması aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

$$x_{\text{polimer}} = \frac{N_{\text{polimer kaba tanecik}}}{N_{\text{toplam kaba tanecik}}} \quad x_{\text{ilaç}} = \frac{N_{\text{ilaç kaba tanecik}}}{N_{\text{toplam kaba tanecik}}} \quad x_{\text{su}} = \frac{N_{\text{su kaba tanecik}}}{N_{\text{toplam kaba tanecik}}} \quad (12)$$

Sadece polimerin sulu çözeltilerinin simülasyonlarında polimer kaba tanecik ve su kaba taneciklerinin sayısı:

$$N_{\text{polimer kaba tanecik}} = x_{\text{polimer}} \times N_{\text{toplam kaba tanecik}}$$
$$N_{\text{su kaba tanecik}} = N_{\text{toplam kaba tanecik}} - 58 \times N_{\text{kaba tanecik molekül}}$$

Örnek olarak, 0,1 mol kesri (250 molekül) PluronicL64 için yapılan hesaplama şu şekilde gerçekleşmiştir:

$$N_{\text{su kaba tanecik}} = 150.000 - 58 \times 250$$

$$N_{\text{su kaba tanecik}} = 135.500$$

$$N_{\text{polimer kaba tanecik}} = 58 \times 250 = 14.500$$

İbuprofen ilaç molekülü ile gerçekleştirilen simülasyonlarda ise toplam kaba tanecik ve polimer kaba tanecik sayısı sabit tutulmuş ve belirlenen ilaç kaba tanecik sayısını sağlayacak şekilde suyun kaba tanecik sayısı değiştirilmiştir.

$$N_{\text{polimer kaba tanecik}} = x_{\text{polimer}} \times N_{\text{toplam kaba tanecik}}$$

$$N_{\text{su kaba tanecik}} = N_{\text{toplam kaba tanecik}} - 58 \times N_{\text{polimer kaba tanecik}} - 3 \times N_{\text{ilaç molekül}}$$

Örneğin, 0,1 mol kesrine sahip (250 molekül) PluronicL64 polimeri ve 125 molekül İbuprofen için su kaba tanecik ve ilaca karşılık gelen kaba tanecik sayısı

$$N_{\text{ilaç kaba tanecik}} = 3 \times 125 = 375$$

$$N_{\text{polimer kaba tanecik}} = 58 \times 250 = 14.500$$

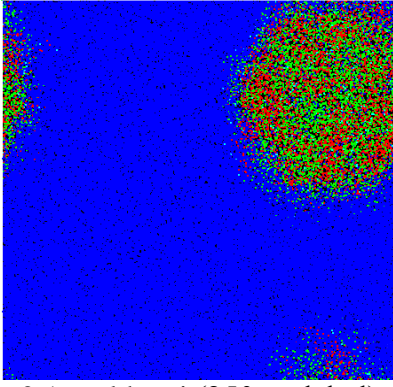
$$N_{\text{su kaba tanecik}} = 150.000 - 58 \times 250 - 3 \times 125$$

$$N_{\text{su kaba tanecik}} = 135.125 \text{ şeklinde bulunur.}$$

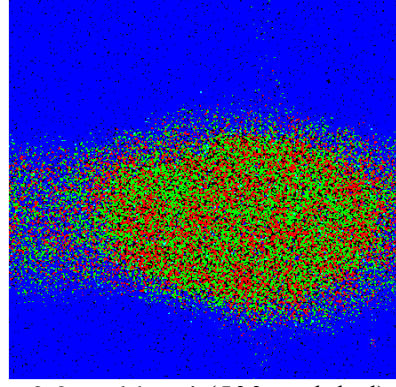
BULGULAR

PLURONIC-SU KARIŞIMLARININ DPD SİMÜLASYONLARI SONUCU ELDE EDİLEN YAPILARI

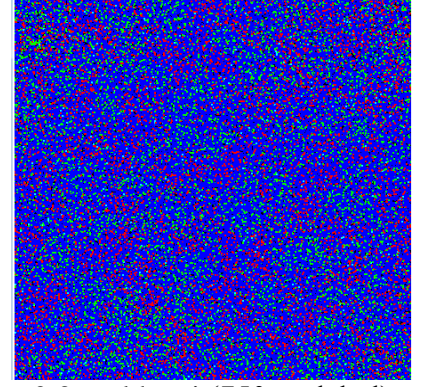
Bu tez çalışması kapsamında PluronicL64 polimeri için 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 ve 0,9 mol kesirlerinde simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Daha önceki bölümde bahsedildiği gibi, polimer-su çözeltilerinin simülasyonlarını gerçekleştirme amacı bu karışımın faz diyagramını simülasyonlar yoluyla elde etmektir. Simülasyonlar sonucunda farklı mol kesirlerinde elde edilen PluronicL64 yapıları Şekil 6'da verilmiştir.



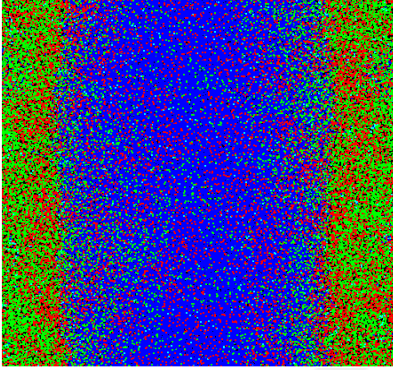
0,1 mol kesri (250 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,24$)



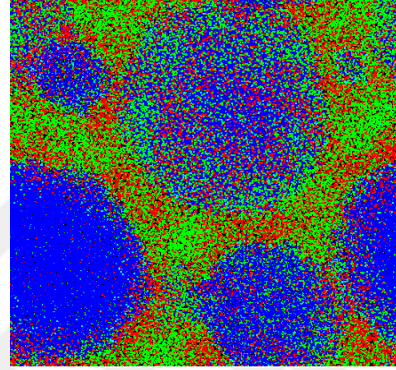
0,2 mol kesri (500 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,41$)



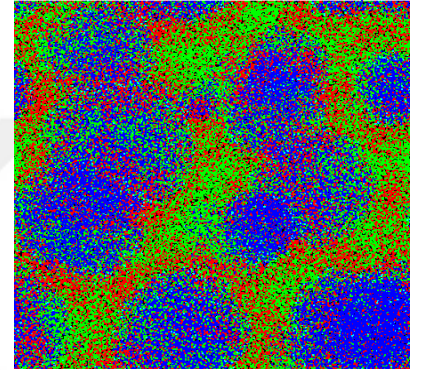
0,3 mol kesri (750 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,54$)



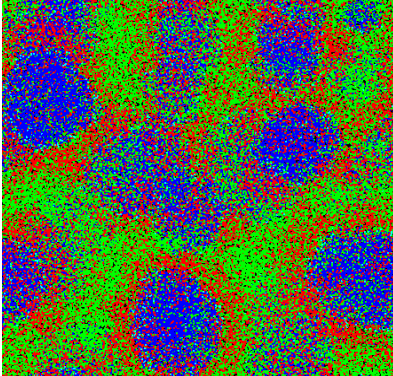
0,4 mol kesri (1.000 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,65$)



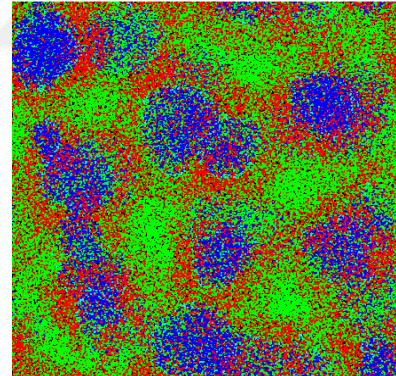
0,5 mol kesri (1.250 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,74$)



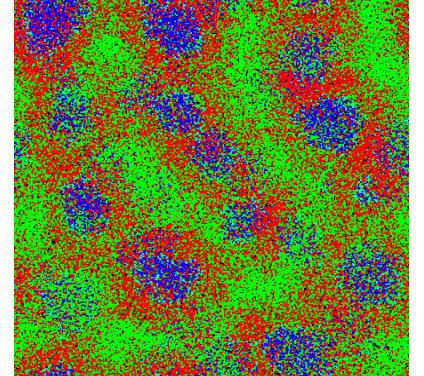
0,6 mol kesri (1.500 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,81$)



0,7 mol kesri (1.750 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,87$)



0,8 mol kesri (2.000 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,92$)



0,9 mol kesri (2.250 molekül)
PluronicL64 ($w_{\text{polimer}} = 0,96$)

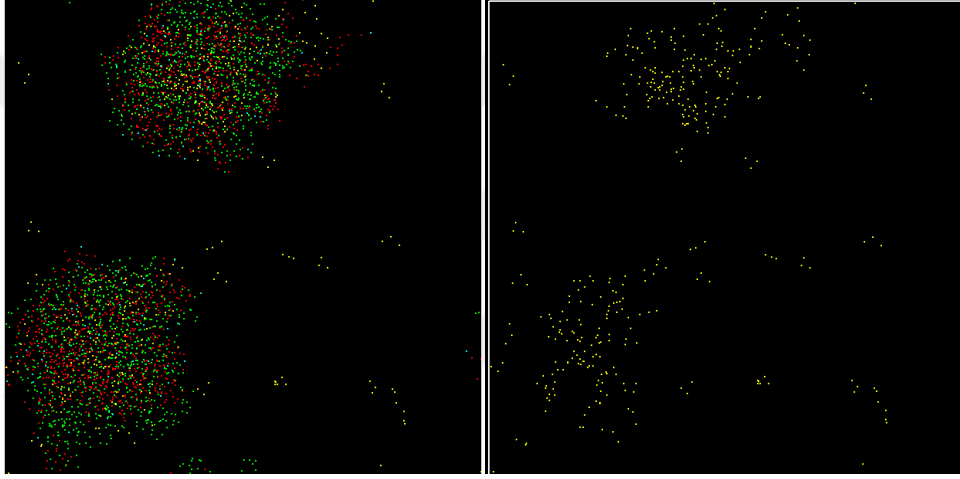
Şekil 6. Farklı mol kesirlerinde sulu çözeltide PluronicL64'ün üç boyutlu yapılarını gösteren simülasyon görüntüleri. Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini ve mavi kaba tanecikler su molekülünü göstermektedir. Karşılık gelen polimer molekülü kaba tanecik sayıları ve ağırlık kesri w_{polimer} parantez içinde gösterilmektedir.

İLAÇ YÜKLÜ MİSELLER İÇİN SİMÜLASYON SONUÇLARI

Polimere ilaç yüklemek için Şekil 6'da gösterilen mol kesirlerinden daha düşük kesirlerde polimer kullanılmıştır. Bunun amacı, deneysel çalışmalarda ilaç yüklenen polimerlerin daha düşük mol kesir değerlerinde olmasıdır (72). Bu sebeple, 0,02, 0,05 ve 0,1 mol kesirlerinde, her bir mol kesri değeri için 125, 250, 500 ve 1.000 molekül ilaç yüklenmiştir.

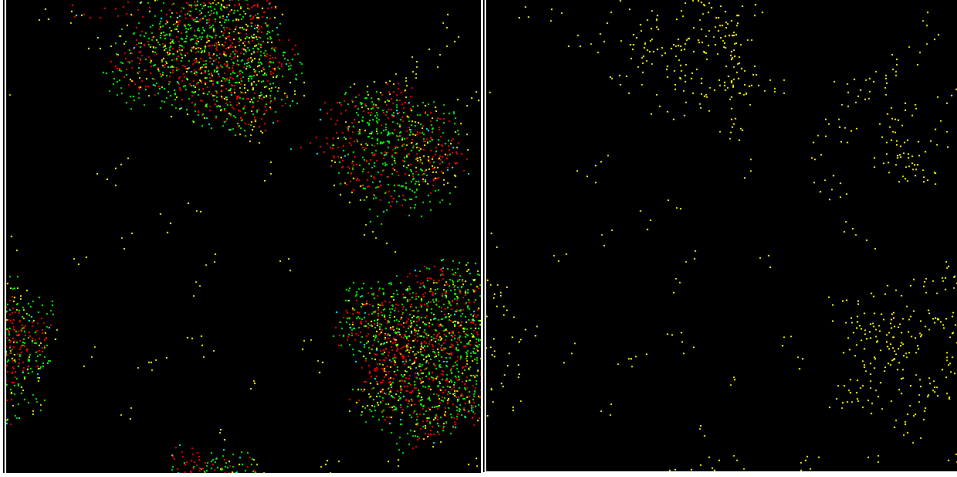
Tablo 4'te verilen küresel misel oluşumu gözlenen sistemler için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri aşağıdaki şekillerdeki gibi elde edilmiştir.

0,02 polimer mol kesri



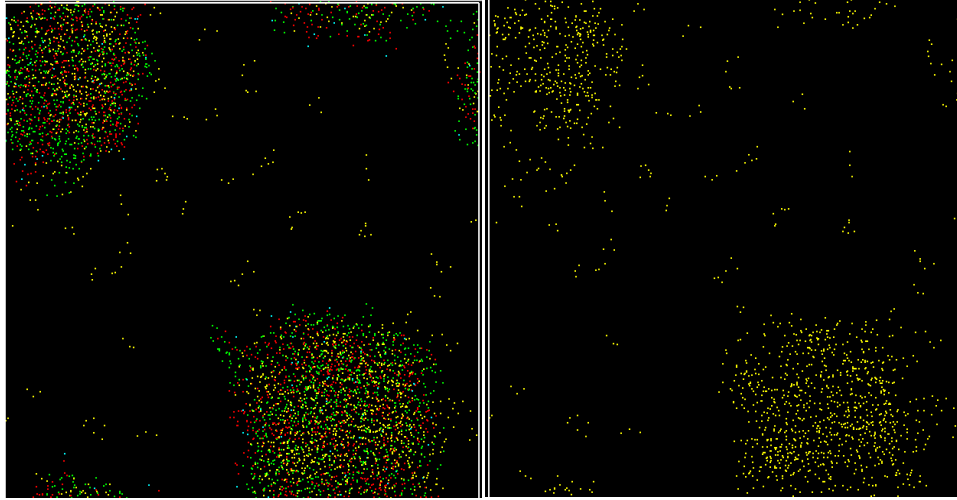
Şekil 7. 0,02 mol kesri PluronicL64, 125 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

Şekil 7'den elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 2 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %83,5 olarak hesaplanmıştır.



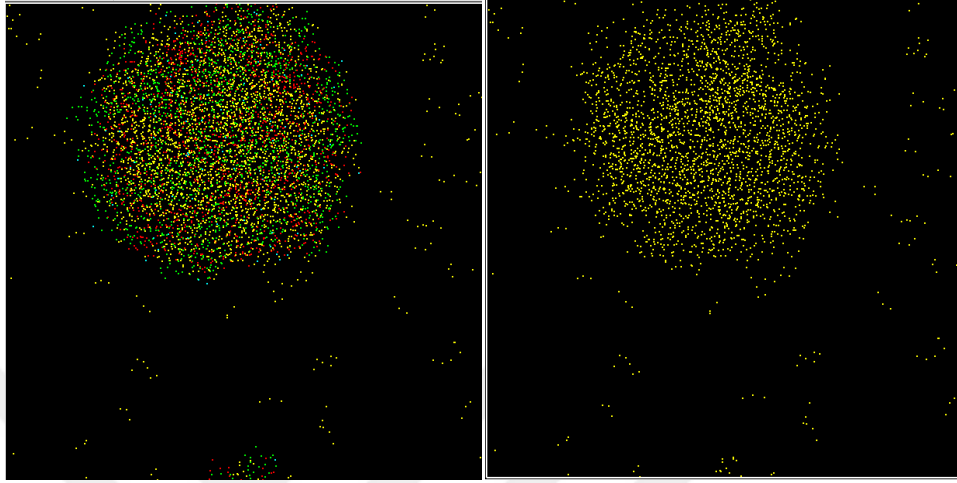
Şekil 8. 0,02 mol kesri PluronicL64, 250 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

Şekil 8'den elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 3 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %81,1 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 9. 0,02 mol kesri PluronicL64, 500 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

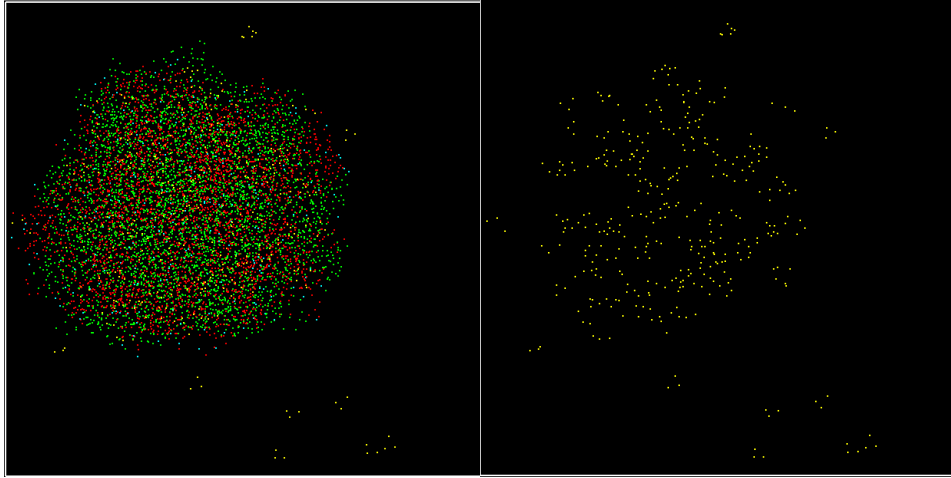
Şekil 9'dan elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 2 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %89,6 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 10. 0,02 mol kesri PluronicL64, 1.000 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

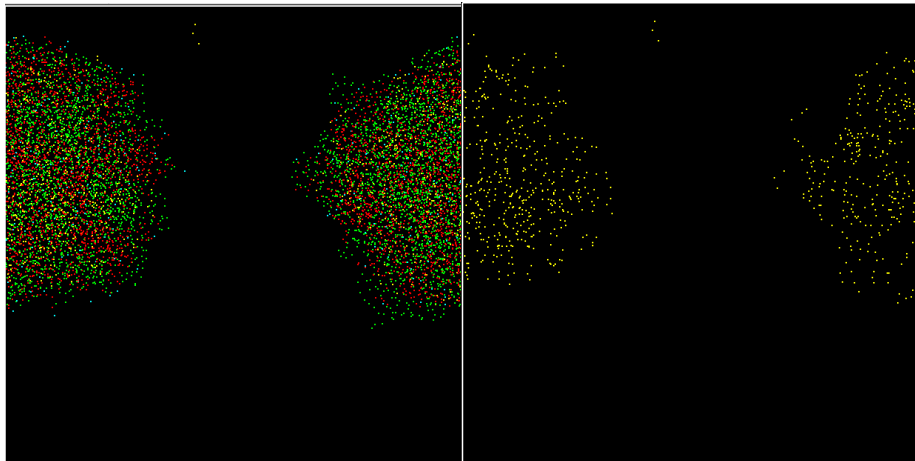
Şekil 10'dan elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 1 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %94,4 olarak hesaplanmıştır.

0,05 polimer mol kesri



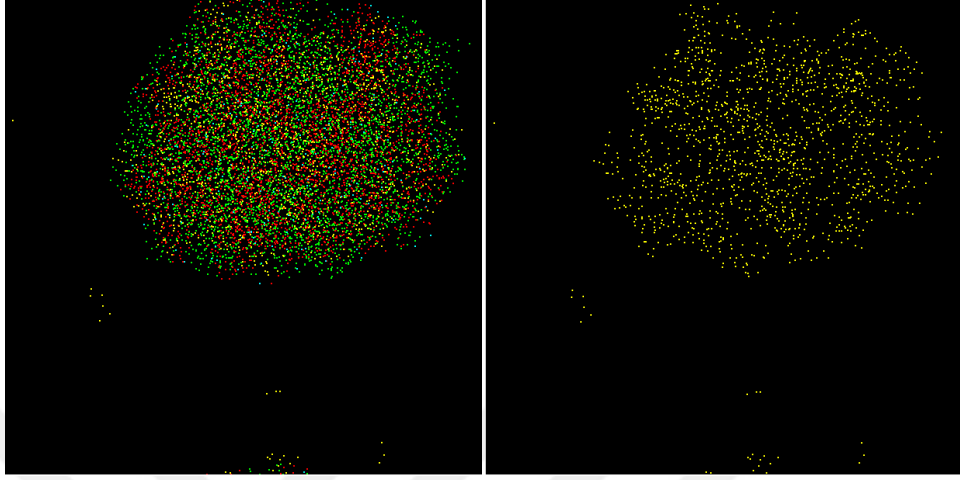
Şekil 11. 0,05 mol kesri PluronicL64, 125 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

Şekil 11'den elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 1 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %92,1 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 12. 0,05 mol kesri PluronicL64, 250 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

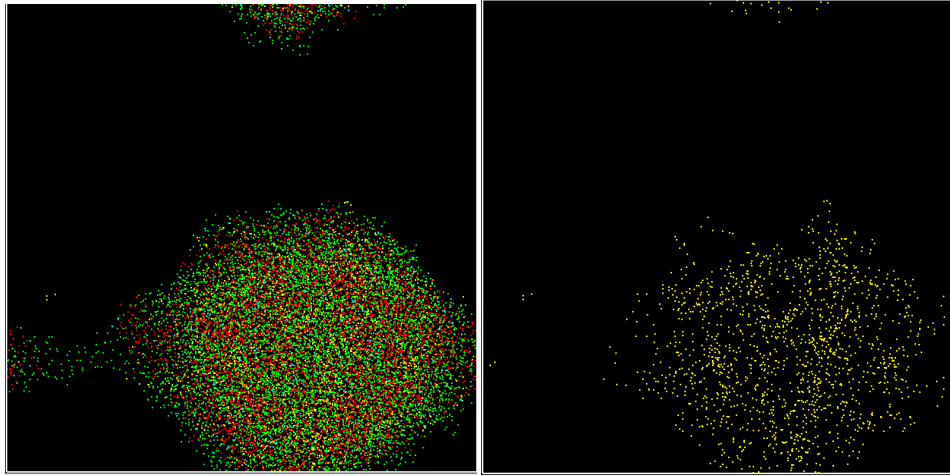
Şekil 12'den elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 1 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %97,9 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 13. 0,05 mol kesri PluronicL64, 500 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü miselerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

Şekil 13'den elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 1 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %98,4 olarak hesaplanmıştır.

0,1 polimer mol kesri



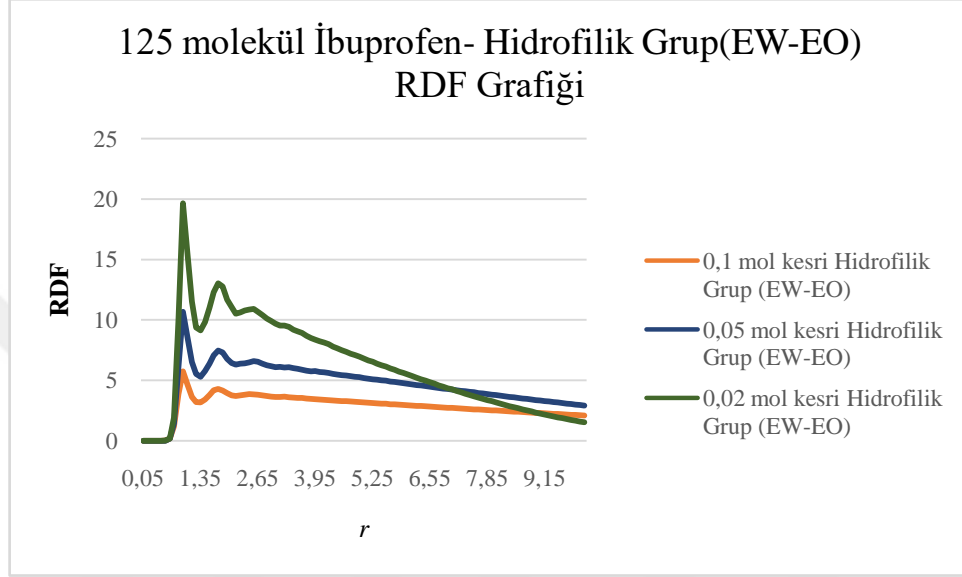
Şekil 14. 0,1 mol kesri PluronicL64, 500 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, sarı kaba tanecikler İbuprofen molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen İbuprofen moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

Şekil 14'den elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 1 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %100 olarak hesaplanmıştır.

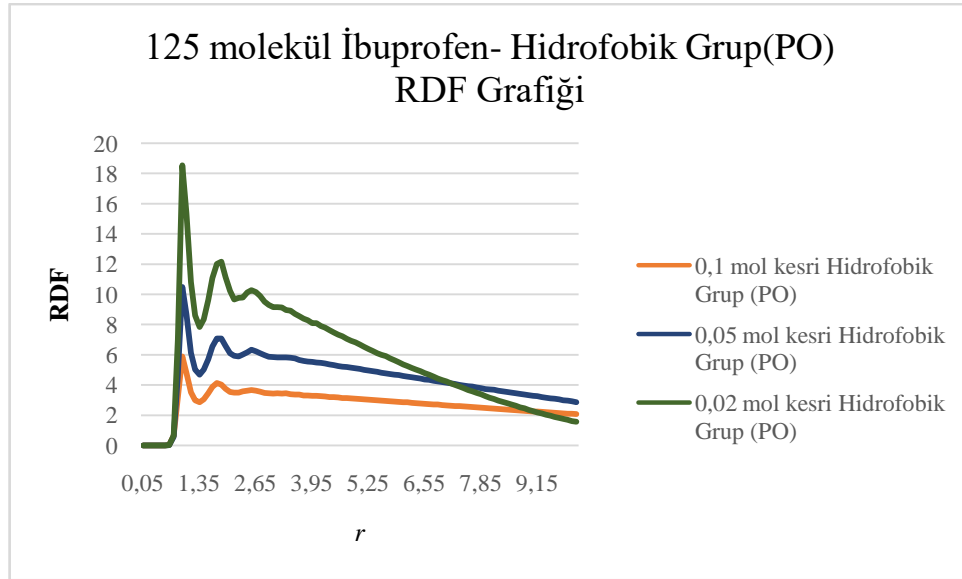
Tablo 3. Sistemlerin Küresel Misel Oluşma ve İlaç Yükleme Verimi

Sistem	Küresel Misel Oluşma Durumu	% Verim
0,02 mol kesri Pluronic-125 molekül İbuprofen	2 küresel Misel	83,5
0,02 mol kesri Pluronic-250 molekül İbuprofen	3 küresel Misel	81,1
0,02 mol kesri Pluronic-500 molekül İbuprofen	2 küresel Misel	89,6
0,02 mol kesri Pluronic-1.000 molekül İbuprofen	1 küresel Misel	94,4
0,05 mol kesri Pluronic-125 molekül İbuprofen	1 küresel Misel	92,1
0,05 mol kesri Pluronic-250 molekül İbuprofen	1 küresel Misel	97,9
0,05 mol kesri Pluronic-500 molekül İbuprofen	1 küresel Misel	98,4
0,05 mol kesri Pluronic-1.000 molekül İbuprofen	Hayır	Değer hesaplanmadı
0,1 mol kesri Pluronic-125 molekül İbuprofen	Hayır	Değer hesaplanmadı
0,1 mol kesri Pluronic-250 molekül İbuprofen	Hayır	Değer hesaplanmadı
0,1 mol kesri Pluronic-500 molekül İbuprofen	1 küresel Misel	100
0,1 mol kesri Pluronic-1.000 molekül İbuprofen	Hayır	Değer hesaplanmadı
0,02 mol kesri Pluronic-125 molekül Aspirin	1 küresel Misel	81,1

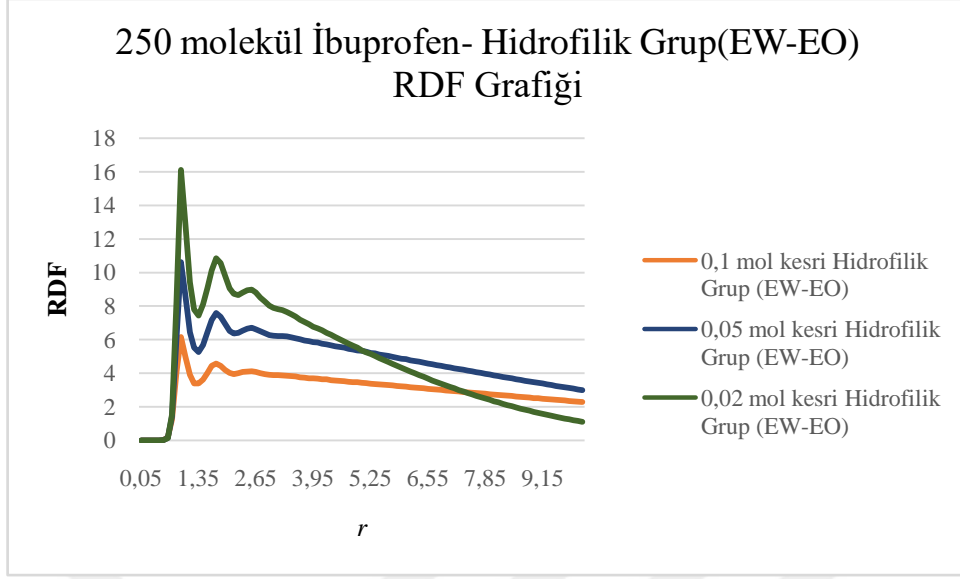
Polimer-ilaç etkileşimleri sonucu ortaya çıkan moleküler yapının simülasyonlar yoluyla tayini için Radyal Dağılım Fonksiyonları (RDF) grafikleri; hidrofilik gruplar (EW, EO) ve ilaç kaba tanecikleri, ve hidrofobik gruplar (PO) ve ilaç kaba tanecikleri arasında hesaplanmıştır. Bunun sonucunda farklı grupların ilaç molekülleri ile nasıl bir moleküler yapı ilişkisi olduğu gözlenmiştir.



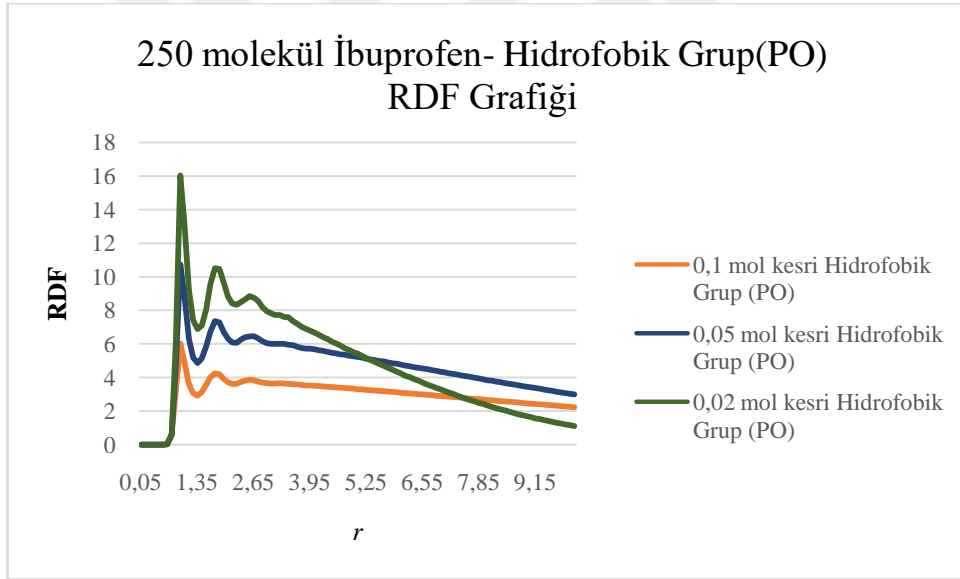
Şekil 15. 125 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 125 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği



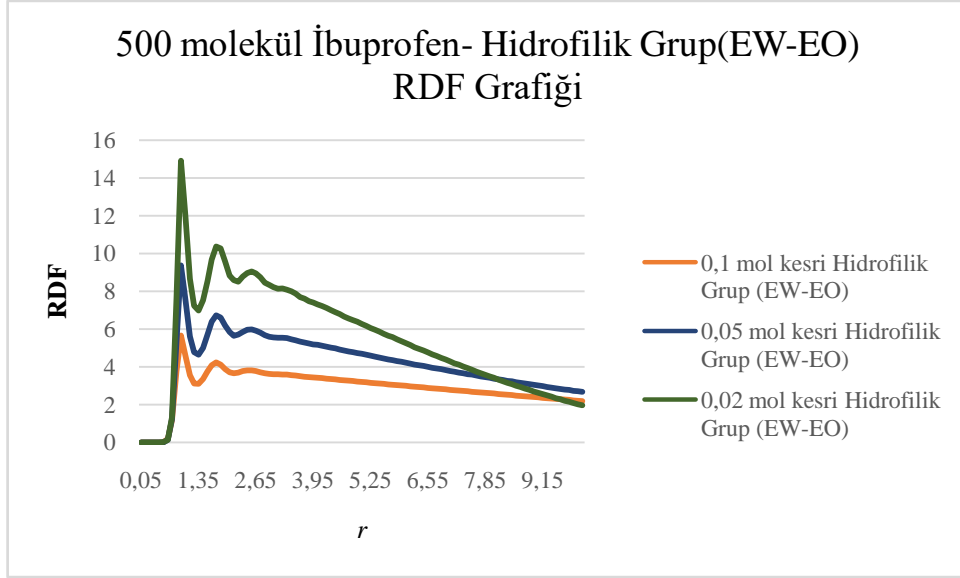
Şekil 16. 125 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 125 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği



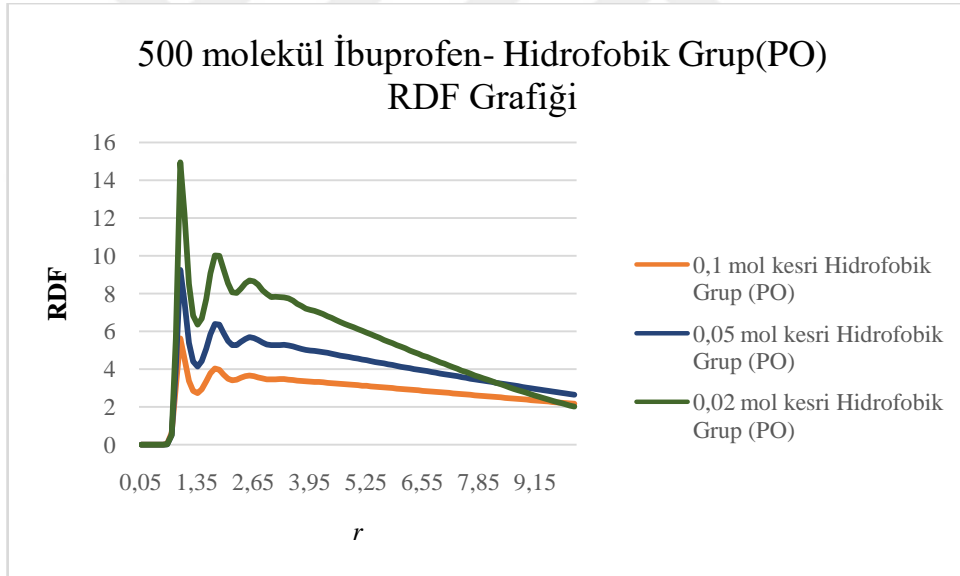
Şekil 17. 250 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 250 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği



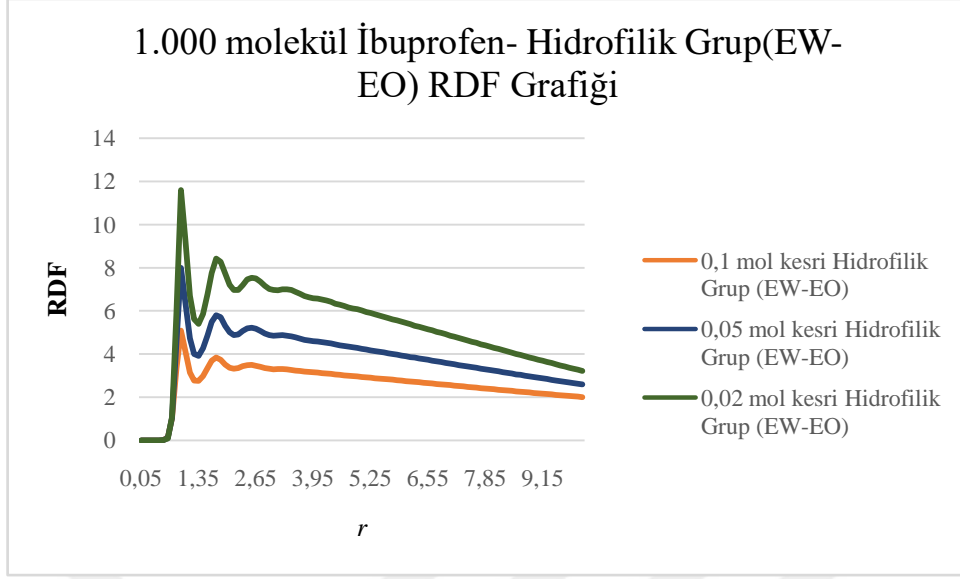
Şekil 18. 250 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 250 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği



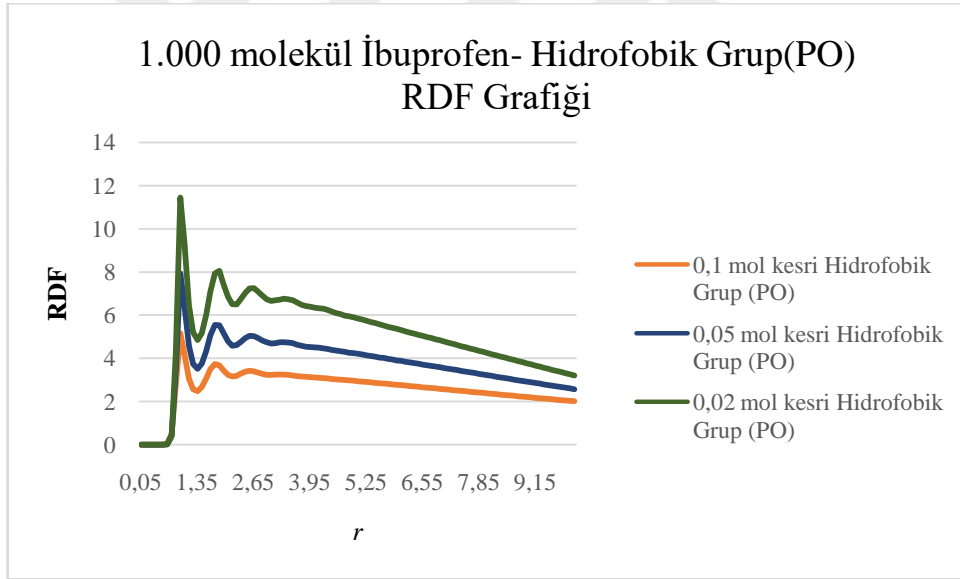
Şekil 19. 500 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 500 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği



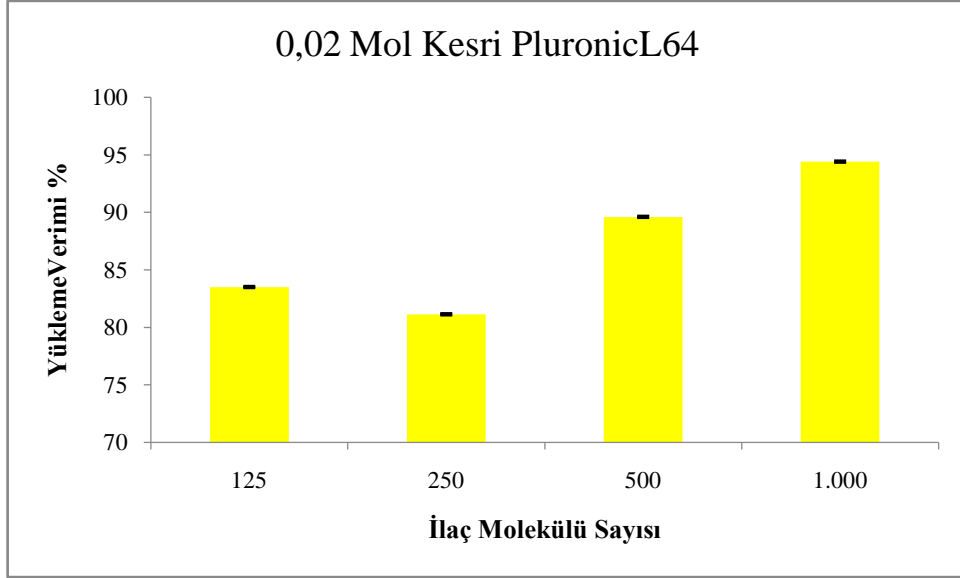
Şekil 20. 500 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 500 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği



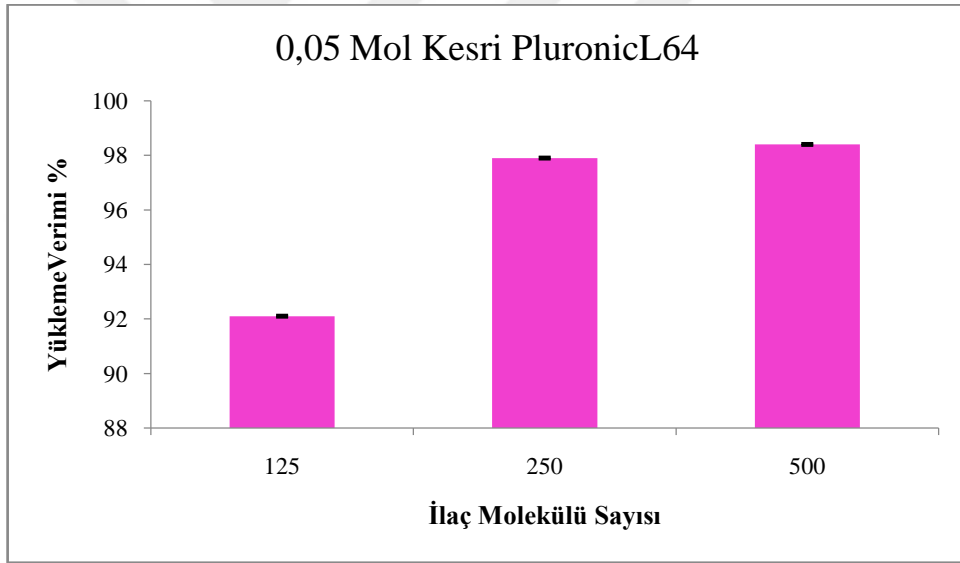
Şekil 21. 1.000 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 1.000 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği



Şekil 22. 1.000 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 1.000 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği

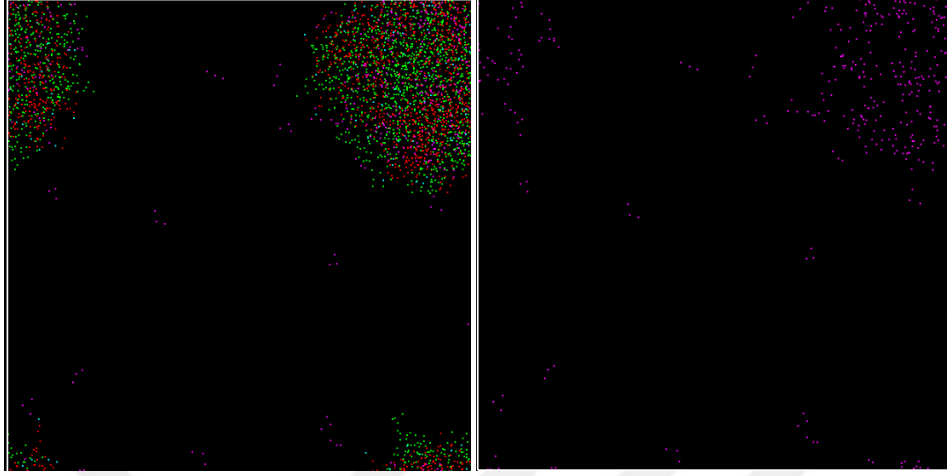


Şekil 23. 0,02 Mol kesri PluronicL64 için İbuprofen yükleme verimi% grafiği



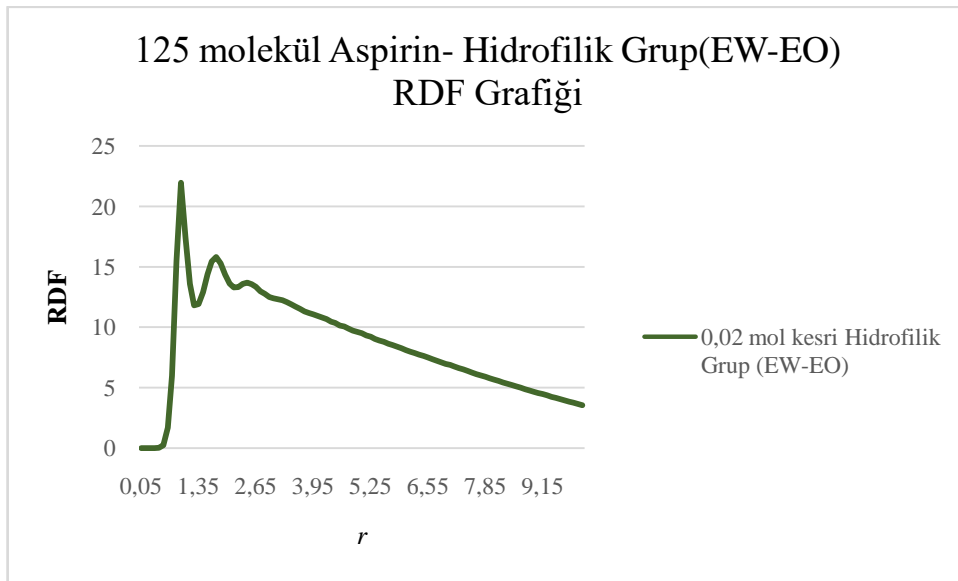
Şekil 24. 0,05 Mol kesri PluronicL64 için İbuprofen yükleme verimi% grafiği

Aspirin yüklü polimer misel simülasyonları

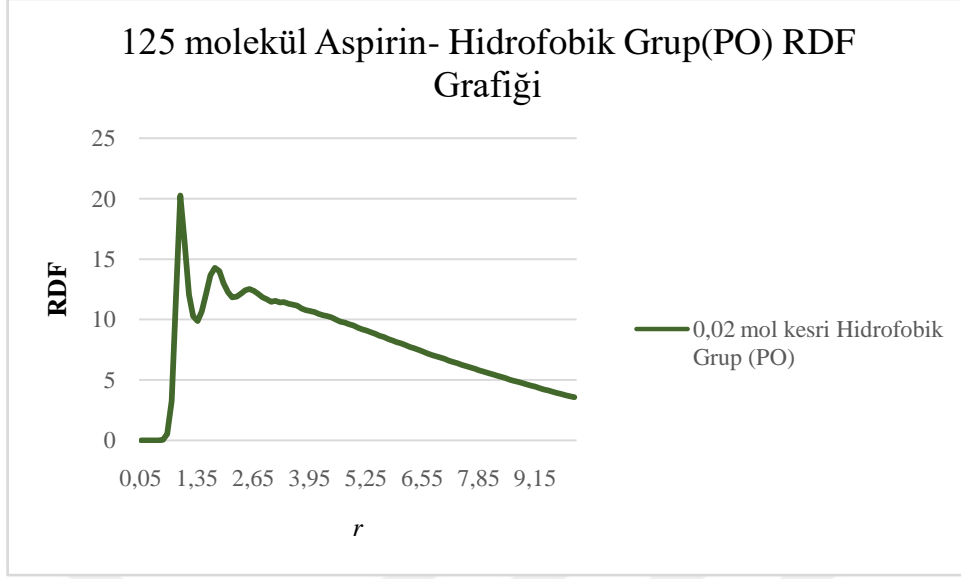


Şekil 25. 0,02 mol kesri PluronicL64, 125 molekül Aspirin için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri (Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini, pembe kaba tanecikler Aspirin molekülünü göstermektedir.) İlaç yüklü misellerde yüklenen Aspirin moleküllerinin daha net görülebilmesi amacıyla soldaki resimde su molekülleri, sağdaki resimde su ve PluronicL64 molekülleri kaldırılmıştır.

Şekil 25'den elde edilen üç boyutlu koordinatlardan görülebileceği üzere, simülasyon sonucunda 1 adet küresel misel oluşumu gerçekleşmiştir. Küresel misellerin ilaç yükleme verimi yazılan Fortran kodu ile %81,1 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 26. 125 molekül Aspirin ve 0,02 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 125 molekül-Aspirin Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği



Şekil 27. 125 molekül Aspirin ve 0,02 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 125 molekül Aspirin Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği

TARTIŞMA

Bu tezde, Pluronic polimerinin oluşturduğu küresel misellerin ilaç hapsetme verimliliğini belirlemek için kaba tanecikli simülasyonlar kullanılmıştır. Öncelikle, polimerin sudaki yapısını farklı mol kesirlerinde gözlemlemek için DPD simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Pluronic zincirlerinin sudaki farklı mol kesirlerindeki oluşumlarını gözlemlemek için 0,1'den 0,9'a kadar 0,1 aralıklarla değişen mol kesri değerleri kullanılmıştır. PluronicL64'ün sulu çözeltilerinin faz diyagramı, literatürde benzer şekilde DPD simülasyonları kullanılarak oluşturulmuştur (55-62,71-76). Literatürdeki bu çalışmalarda, kaba taneciklerin benzer saf sıvı yoğunluklarına sahip olduğu standart DPD yöntemi kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında farklı olarak kaba taneciklerin etrafında farklı yerel hacimlere yol açan alternatif bir DPD parametre hesaplama yöntemi kullanılmıştır.

PluronicL64/su karışımlarının deneysel faz diyagramı, miseller 25°C'de ve yüzde 2 molar konsantrasyonda (ağırlıkça yaklaşık %5'e eşittir) gerçekleştiğini göstermektedir (77,78). Bu değer bu sistem için KMK'nın yaklaşık değeridir. Bu fraksiyonun etrafında ve yaklaşık ağırlıkça %40 polimer kesrine kadar bir misel oluşumu beklenmektedir. Misel oluşumu Şekil 6'daki simülasyon görüntülerinde görülmektedir. Deneysel faz diyagramı, ağırlıkça yaklaşık %40'luk bir sızdırma (percolation) eşiğini göstermektedir. Simülasyonlarda, sızdıran ağın (percolating network) oluşumunun başlangıcı değerinde (polimer ağırlık %41) bir misel sızdırması olduğunu görebiliriz. Deneysel faz diyagramında, küçük bir konsantrasyon aralığında polimerin altıgen bir faz oluşturduğu gözlenmektedir. Bu aralıkta simülasyonlar sonucu kristal bir yapının varlığı çok zayıf bir şekilde gözlenmiştir ($w_{\text{polimer}} = 0,54$). Ağırlıkça 0,65 değeri deneysel lamel oluşumunun başlangıç değerine karşılık gelmektedir ve

gerçekleştirilen simülasyonlarda lamel oluşumu belirgin bir şekilde görülmektedir. Simülasyonlarımızda deneysel faz diyagramına nazaran ters misellerin erken bir oluşumu gözlenmiştir. Simülasyonlarda, ters miseller ağırlık olarak %75 oranında görülmeye başlanmıştır. Fakat, deneysel veriler bu fazın oluşumunun yaklaşık olarak ağırlıkça %85 değerlerinde oluştuğunu göstermiştir.

Pluronic ve İbuprofen simülasyonlarına bakıldığında, çok düşük polimer konsantrasyonlarında dahi misel oluşumu gözlemlenmiştir. Simülasyonlarını gerçekleştirdiğimiz 0,02, 0,05 ve 0,1 polimer mol kesirlerindeki sistemler ilaç içerdiği zaman küresel miseller oluşturmuştur. Deneysel olarak bir ilacın varlığında, KMK ve KMS'nin daha aşağı değerlere düşebildiği bilinmektedir (73). Simülasyonlarımızda çok küçük değerlerde misel oluşumunun ortamdaki ilaç varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Polimerin ilaç ve su içerisinde oluşturduğu yapı çeşitli konsantrasyon değerlerine göre farklılık göstermektedir. 0,02 mol kesirindeki polimer için yüklenen ilaç değeri arttırıldıkça oluşan misellerin önce sayısının sonra büyüklüğünün arttığı gözlenmiştir. Diğer bir deyişle ortamdaki ilaç molekülleri öncelikle polimer kaba taneciklerinin misel oluşmasını sağlamakta ve daha sonra oluşan bu misellerin sayıları azalmakta ve boyutları büyümektedir. 0,02'lik simülasyonların ilaç hapsedme verimliliği değerleri incelendiğinde ise genel olarak ilaç konsantrasyonunun arttığı hallerde verimlilik değerinin de arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu sistem için ortamdaki ilaç varlığının polimer misel oluşumunu tetiklediği ve daha büyük misel oluşumunu sağladığı söylenebilir. Deneysel çalışmalar, ortamdaki İbuprofen konsantrasyonunun artmasının misel oluşumunu arttırdığını göstermektedir (73).

Ortamdaki polimer mol kesri 0,05 değerine çıkarıldığında, benzer ilaç konsantrasyonları için daha büyük miseller elde edildiği görülmüştür. Burada her durumda tek bir misel oluştuğu görülmüştür. Yine benzer şekilde, ilaç yükleme verimliliği ortamda bulunan ilaç konsantrasyonu ile pozitif bir korelasyon içerisindedir ve değeri artmaktadır. İlaç yükleme verimliliği değerleri genel olarak %90'ın üzerindedir. Bu sistemin, daha düşük polimer mol kesrine sahip olan sistemden farkı ise, her bir ilaç değeri için bir misel oluşumunun gözlenmemesidir. Aynı şekilde, 1.000 molekül ilaç bulunan simülasyon kutusunda küresel misel oluşumu gözlenmemiştir.

0,1 mol kesrine sahip sistem için benzer bir sonuca ulaşılabilir. Bu polimer mol kesrinde çok az ilaç bulunduğunda (sadece 500 molekül ilaç bulunduğunda) küresel misel

oluşmuştur ve tüm ilaç molekülleri polimer misel içerisinde. Oluşan misel boyutları diğer sistemlerdeki, özellikle 0,05'lik sistemdekilere benzerdir.

Bu misellerin büyüklüklerine baktığımızda, genel olarak misel çapı 0,02'lik polimer ve 125 molekül ilaç için $15 r_{DPD}$ civarında olduğu görülmüştür. Bu değer fiziksel uzunluk cinsinden hesaplandığında ($1 r_{DPD} \cong 5 \text{ \AA}$) yaklaşık olarak 7,5 nm değerine karşılık gelmektedir. Daha yüksek ilaç konsantrasyonu varlığında elde edilen büyük miseller için ise misel çap değeri 10 nm civarına çıkmaktadır. 0,05 ve 0,1 mol kesri polimer içeren sistemler için bu değerler benzerdir. Bu değerler literatürdeki çalışmalar sonucu elde edilen misel çap değerlerinden biraz aşağıda fakat deneysel sınır içerisinde (79).

Hesaplanan RDF değerleri yerel moleküler yapıyı karakterize etmektedir. Belirli bir molekül etrafındaki komşu moleküllerin dizilimi değeri ve aralarındaki mesafe RDF şeklinde belirlenebilmektedir. Genel olarak RDF grafiklerine bakıldığında, tüm sistemler için düşük polimer mol kesirlerinde polimer-ilaç etkileşiminin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum, sistemdeki polimer oranı arttıkça polimer molekülü başına ilaç molekülü sayısının düştüğünü göstermektedir. Hesaplanan RDF değerleri, hidrofilik ve hidrofobik gruplar ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşimlerdir. Ortamdaki yüksek ilaç konsantrasyonu değerlerinde RDF grafikleri arasında çok fazla bir farklılık görülmemiştir. En belirgin fark, 0,02'lik polimer konsantrasyonu ve bunun içerisindeki 125 molekül ilaç konsantrasyonu değerindedir. Burada hidrofilik-ilaç etkileşimleri, hidrofobik-ilaç etkileşimlerine göre daha baskındır. Bu durum, RDF grafiklerindeki ilk zirve noktalarının kıyaslanması sonucu fark edilmektedir. Hidrofilik-ilaç etkileşimlerinin hidrofobik-ilaç etkileşimlerine göre daha baskın görülmesinin sebebi, kullanılan DPD yönteminin su ve polimer kaba-tanecikleri arasındaki çekici etkileşimler olan hidrojen bağı etkileşimlerini içermemesi ve hidrofilik ve İbuprofen kaba tanecikleri arasındaki çözünürlük parametresi değerinin hidrofobik kaba taneciklerine kıyasla birbirlerine daha yakın olmasıdır. Hidrojen bağı eklentisi içermeyen DPD yöntemi sonucu hidrofilik ve hidrofobik kaba tanecikleri bir araya toplanmakta ve misel içerisinde ilaç ile etkileşim halinde bulunmaktadır. Hidrofilik-ilaç kaba tanecikleri arasındaki çözünürlük parametresi değerlerinin birbirlerine daha yakın olmasıyla birlikte, ilacın ve hidrofilik grupların bir arada daha yakın bir etkileşim içerisinde bulunduğu gözlenmiştir. Daha gerçekçi bir modelleme ve simülasyon yaklaşımı için özellikle hidrofilik ve su kaba tanecikleri arasında bulunan hidrojen bağı etkileşimlerinin DPD simülasyonlarında modellenmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Aspirin yüklemesi için tek bir sistem çalışılmıştır: 0,02 mol kesri polimer ve 125 molekül ilaç. İlaç yükleme verimliliği İbuprofen simülasyonları ile benzer bir Şekilde elde edilmiştir. RDF grafiklerine bakılınca ise daha yakın bir polimer-ilaç molekül etkileşimi görülmektedir. Bu durum ilk zirve noktasının daha küçük r değerlerinde elde edilmesi sonucudur. Tablo 2’de verilen İbuprofen ve Aspirin için çözünürlük parametre değerlerine bakıldığında; Aspirin’e ait AS-P-RN kaba tanecikleri için hesaplanmış değerlerin İbuprofen ilaç molekülü IB-PR-FN kaba tanecik değerlerinden daha yüksek olduğu yani değerlerin suyun değerlerine daha yakın olduğu için daha fazla hidrofilik olduğu gözlenmiştir. Bu durum, RDF grafiğinde Aspirin’in hidrofilik gruplar ile daha yakın bir etkileşim içerisinde olduğunu açıklamaktadır.



SONUÇLAR

Bu çalışmada, DDS'nin yapı-özellik ilişkisi, DPD simülasyonları ile araştırılmıştır. İbuprofen model ilaç olarak seçilirken, PluronicL64 polimer ve çözücü olarak su seçilmiştir. Ek olarak, Aspirin ve polimer etkileşimleri de tek bir simülasyon sistemi için çalışılmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında PluronicL64 polimeri için 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 ve 0,9 mol kesirlerinde simülasyonlar gerçekleştirilmiştir.

Simülasyon sonuçları incelendiğinde;

- 0,1 mol kesrinden 0,9 mol kesrine kadar PluronicL64 misel oluşturma eğilimleri değerlendirildiğinde, 0,1 mol kesri için silindirik misel elde edilmiştir. Bakınız Şekil 6.
- 0,2 mol kesrine bakıldığında misel yapısından uzaklaşma görülmektedir.
- 0,3 mol kesri çalışmasında herhangi bir kümeleşme eğilimine rastlanmamıştır. 0,4 mol kesri yapısında PluronicL64 molekülleri lamelar yapı oluşturduğu gözlemlenmiştir. 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 ve 0,9 mol kesirlerinde deneysel olarak da gözlenmiş ters miseller saptanmıştır.

Farklı mol kesirlerinde sulu çözeltide PluronicL64'ün farklı yapılarını gösteren simülasyon görüntülerinden yola çıkarak, İbuprofen ilaç molekülü ile 0,02 mol kesri (50 molekül PluronicL64), 0,05 mol kesri (125 molekül PluronicL64) ve 0,1 mol kesri (250 molekül PluronicL64) polimer için sırasıyla 125, 250, 500 ve 1.000 ilaç molekülü kullanılarak ilaç yükleme simülasyonları gerçekleştirilmiştir.

İbuprofen ilaç yüklü misellerin simülasyon sonuçlarına bakıldığında;

- 0,02 mol kesri için, 125, 250, 500 ve 1.000 molekül İbuprofen varlığında küresel misel oluştuğu gözlemlenmiştir.
- 0,05 mol kesri için 125, 250 ve 500 molekül İbuprofen varlığında küresel misel yapısı oluşmuş, fakat 1.000 molekül İbuprofen varlığında küresel misel yapısına rastlanmamıştır.
- 0,1 mol kesri için yalnızca 500 molekül İbuprofen varlığında küresel misel yapısı gözlemlenmiştir.

İlaç yüklü misel simülasyonları ile ilgili misel durumu ve yüzde verimliliklerine bakıldığında;

- 0,02 mol kesri her bir simülasyon çalışması için misel oluşumu gözlemlenmiş ve ilaç molekülü sayısı 125, 500, 1.000 olarak arttırıldığında yükleme veriminin de arttığı saptanmıştır. 250 molekül ilaç varlığında ilaç yükleme verimi % 81,1 olarak hesaplanmıştır ve 0,02 mol kesri için en düşük verim değeridir. Bakınız Şekil 23.
- 0,05 mol kesri 1.000 ilaç molekülü simülasyon çalışması harici her çalışmada küresel misel oluşumu gözlemlenmiş, ilaç molekülünün sayısı arttırıldıkça yükleme veriminin de arttığı saptanmıştır. Bakınız Şekil 24.
- 0,1 mol kesri için sadece 500 ilaç molekülünde küresel misel oluşumu gözlemlenmiş ve yükleme verimi de % 100 olarak hesaplanmıştır.

İlaç yüklü misel simülasyonları sonucunda elde edilen yapılar hidrofilik ve hidrofobik gruplar ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşimler için RDF grafikleri hesaplanarak incelenmiş ve sonuç olarak;

- Tüm sistemler için düşük polimer konsantrasyonlarında polimer-ilaç etkileşiminin daha baskın olduğu görülmüştür. Diğer bir deyişle, karışımdaki polimer oranı fazlaştıkça polimer kaba tanecikleri etrafındaki komşu ilaç molekülü sayısı düşmektedir. Karışımlardaki yüksek ilaç konsantrasyonlarında RDF grafikleri arasında çok fazla bir farklılık görülmemiştir. Düşük polimer konsantrasyonu içerisindeki düşük ilaç sayısı en belirgin farkı vermektedir.
- Pluronic-Aspirin etkileşimi tek bir sistem çalışılmıştır: 0,02 mol kesri polimer ve 125 molekül ilaç. İlaç yükleme verimliliği İbuprofen simülasyonları ile benzer bir şekilde, fakat görece ilk zirve noktasının daha küçük r değerlerinde elde edilmesi sonucu daha baskın bir polimer-ilaç molekül etkileşimi görülmektedir. Tablo 2’de verilen İbuprofen ve Aspirin için çözünürlük parametre değerlerine bakıldığında Aspirin’e ait kaba tanecikleri için hesaplanmış değerlerin İbuprofen ilaç molekülü kaba tanecik

değerlerinden daha yüksek olduğu yani değerlerin suyun değerlerine daha yakın olduğu için daha fazla hidrofilik olduğu gözlenmiştir. Bu durum, RDF grafiğinde Aspirin'in hidrofilik gruplar ile daha yakın bir etkileşim içerisinde olduğunu açıklamaktadır.



ÖZET

Bilgisayar simülasyonları, moleküllerin yapısını ve dinamik davranışlarını analiz etmek için kullanılmaktadır ve farklı zaman ve uzunluk ölçeklerinde geçerlidir. Bu çalışmada Dağılıcı Parçacık Dinamiği olarak adlandırılan kaba tanecikli bir simülasyon tekniğiyle simülasyonlar gerçekleştirilmektedir. Dağılıcı Parçacık Dinamiği yönteminde, kaba tanecik olarak adlandırılan her parçacık, birkaç atomun bir araya gelmesinden oluşan bir grup atomu veya bir sıvı molekül hacmini temsil eder. Bu teknik, mezoskopik ölçekte etkileşen yumuşak küresel parçacıkları, yumuşak bir potansiyel ve hidrodinamik özellikleri koruyarak termal dengeye sokmak için yönlendirmektedir. Groot ve Warren, Dağılıcı Parçacık Dinamiği yöntemindeki tamamen itici kuvvetler ve Flory-Huggins parametresi arasında bir ilişki kurarak simülasyon parametrelerinin deneysel çözünürlük parametrelerini kullanılarak hesaplanmasını sağlamıştır. Bu tip kaba-taneli modeller, karmaşık sistemlerin, polimerlerin çalışılmasında ve nanoparçacıklardan ilaç difüzyonunun incelenmesinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, belirli bir ilaç taşıma sisteminin simülasyonunun gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. İlaç taşıma için polimer sistemi olarak Pluronic kullanılmıştır. Pluronic zincirleri, bir triblok yapı içerisinde düzenlenmiş hidrofilik ve hidrofobik blokları içeren amfifilik blok kopolimerleridir. Hidrofilik ve hidrofobik bloklar, polietilen glikol (PEG) ve polipropilen oksitten (PPO) oluşur ve polimerik zincirdeki bu hidrofilik ve hidrofobik birimlerin sayısı, Pluronic zincirinin yapısını ve özelliklerini karakterize eder. Burada, ilaç taşıma polimer sisteminin yapısı ve ilaç yükleme kapasitesi için PluronicL64'ü ile çalışılmış ve simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Misel ilaç taşıyıcı polimer yapıları, sudaki polimer konsantrasyonunu değiştirerek oluşturulmuş ve ardından İbuprofen ilacı yüklenmiştir. İlaç yükleme kapasitesi, İbuprofen moleküllerinin sayısının bir fonksiyonu olarak izlenmiş ve önemli miktarda ilaç

yüklemesi fark edilmiştir. Ek olarak, polimer-ilaç kombinasyonlarının moleküler yapıları Radyal Dağılım Fonksiyonu hesaplanarak belirlenmiş ve belirli bir karışım için hidrofilik-ilaç etkileşiminin hidrofobik-ilaç etkileşimlerine oranla daha baskın olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: PluronicL64, İlaç Taşıma Sistemi, Dağılıcı Parçacık Dinamiği (DPD) simülasyonları



IDENTIFYING IBUPROFEN INTERACTIONS AND DRUG ENCAPSULATION EFFICIENCY OF DRUG DELIVERY PLURONICL64 POLYMER VIA COARSE-GRAINED MOLECULAR SIMULATIONS

SUMMARY

Computer simulations are used to analyze the structural and dynamic behavior of molecules and apply to different time and length scales. In this study, simulations are performed by a simulation method referred as Dissipative Particle Dynamics at the mesoscopic scale. In Dissipative Particle Dynamics method, each particle called a bead represents a group of atoms or a volume of a liquid molecule. In this technique, the particles interact by a soft potential and the pairwise nature of these interactions preserve the hydrodynamics, which leads to the thermal equilibrium. Groot and Warren established a correlation between the Dissipative Particle Dynamics method and the Flory-Huggins solution theory, allowing the simulation parameters to be computed from experimental solubilities. Dissipative Particle Dynamics method has been used in the study of complex systems, polymers, and drug release from nanoparticles. In this study, we aim to simulate a particular drug delivery system. The polymer system used for the drug delivery is referred as Pluronics. Pluronics are amphiphilic block copolymers containing hydrophilic and hydrophobic blocks arranged in a triblock structure. The hydrophilic and hydrophobic blocks consist of polyethylene glycol (PEG) and polypropylene oxide (PPO), respectively and the number of these hydrophilic and hydrophobic units in the polymeric chain characterizes the structure and properties of Pluronics. In this thesis, we simulate PluronicL64 for the structure of the drug delivery

polymer system and for its drug loading capacity. Micellar drug carrier polymer structures are created by changing the polymer concentration in water and then drugs, Ibuprofen and Aspirin, are loaded. The drug loading capacity values are monitored as a function of the number of drug molecules and a significant degree of drug loading is noticed. Moreover, investigation of the local structure via Radial Distribution Function computation reveals that the hydrophilic-drug interactions are more dominant than the hydrophobic-drug interactions for a particular mixture.

Keywords: PluronicL64, Drug Delivery System, Dissipative Particle Dynamics (DPD)



KAYNAKLAR

1. R. Duncan, R. Gaspar. Nanomedicine(s) under the Microscope. *Mol. Pharmaceutics* 2011;8:2101–2141.
2. R. Duncan. Polymer therapeutics as nanomedicines: new perspectives. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2011;22(4):492–501.
3. Lavan DA, McGuire T, Langer R. Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nat Biotechnol* 2003;21:1184-1191.
4. Shi J, Xiao Z, Kamaly N, Farokhzad OC. Self-assembled targeted nanoparticles: Evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res* 2011;44: 1123-1134.
5. Langer R. New methods of drug delivery. *Science* 1990;249:1527-1533.
6. R. Duncan. The Dawning era of polymer therapeutics, *Nat. Rev. Drug Discovery* 2003;2:347-360.
7. R. Duncan. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6 (9):688-701.
8. G. Pasut, F. M. Varonese. PEG conjugates in clinical development or use as anticancer agents: an overview. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2009;61(13):1177-88.
9. Y. Matsumura. Poly (amino acid) micelle nanocarriers in preclinical and clinical studies. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2008;60(8):899-914.

10. Y. Matsumura, K. Kataoka. Preclinical and clinical studies of anticancer agent incorporating polymer micelles. *Cancer Sci.* 2009;100(4):572-9.
11. Majid Saeedia, Masoumeh Eslamifarb, Khadijeh Khezric, Solmaz Maleki Dizajd. Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019;111:666–675.
12. De Nicola, A., Hezaveh, S., Zhao, Y., Kawakatsu, T., Roccatano, D., Milano, G. Micellar drug nanocarriers and biomembranes: how do they interact? *Phys Chem Chem Phys* 2014;16(11):5093-5105.
13. Riess, G. Micellization of block copolymers. *Prog Polym Sci* 2003;28(7):1107-1170.
14. Riess, G., Hurtrez, G., Bahadur, P. Block copolymers, 2nd ed. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. Wiley: New York 1985;Vol. 2:324 – 434.
15. Torchilin, V. P. Micellar nanocarriers: Pharmaceutical perspectives. *Pharm Res-Dordr* 2007;24(1):1-16.
16. Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., FaroKHZad, O. C., Margalit, R., Langer, R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2007;2(12):751-760.
17. Biswas, S., Kumari, P., Lakhani, P. M., Ghosh, B. Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *Eur J Pharm Sci* 2016;83:184-202.
18. Letchford, K., Burt, H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;65(3):259-269.
19. Matsumura, Y., Maeda, H. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer-Chemotherapy - Mechanism of Tumorotropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs. *Cancer Res* 1986;46(12):6387-6392.
20. Moghimi, S. M., Hunter, A. C., Murray, J. C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: Theory to practice. *Pharmacol Rev* 2001;53(2):283-318.
21. Kim, S. Y., Shin, I. L. G., Lee, Y. M., Cho, C. S., Sung, Y. K. Methoxy poly(ethylene glycol) and epsilon-caprolactone amphiphilic block copolymeric micelle containing indomethacin. II. Micelle formation and drug release behaviours. *J Control Release* 1998;51(1):13-22.
22. Kabanov, A. V., Batrakova, E. V., Alakhov, V. Y. Pluronic (R) block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J Control Release* 2002;82(2-3):189-212.
23. Batrakova, E. V., Kabanov, A. V. Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. *J Control Release* 2008;130(2):98-106.
24. Kabanov, A. V., Batrakova, E. V., Alakhov, V. Y. Pluronic((R)) block copolymers for overcoming drug resistance in cancer. *Adv Drug Deliver Rev* 2002;54(5):759-779.

25. de Oliveira, E. G., Machado, P. R. L., Farias, K. J. S., da Costa, T. R., Melo, D. M. A., Lacerda, A. F. et al. Tailoring structural properties of spray-dried methotrexate loaded poly (lactic acid)/poloxamer microparticle blends. *J Mater Sci-Mater M* 2019; 30(1).
26. Rezvan, G., Pircheraghi, G., Bagheri, R. Curcumin incorporated PVA-borax dual delivery hydrogels as potential wound dressing materials. Correlation between viscoelastic properties and curcumin release rate. *J Appl Polym Sci* 2018;135(45).
27. Marcos, X., Padilla-Beltran, C., Bernad-Bernad, M. J., Rosales-Hernandez, M. C., Perez-Casas, S., Correa-Basurto, J. Controlled release of N-(2-hydroxyphenyl)-2 propylpentanamide nanoencapsulated in polymeric micelles of P123 and F127 tested as anti-proliferative agents in MDA-MB-231 cells. *J Drug Deliv Sci Tec* 2018;48:403-413.
28. Yang, M., Yu, T., Wang, Y. Y., Lai, S. K., Zeng, Q., Miao, B. L et al. Vaginal Delivery of Paclitaxel via Nanoparticles with Non-Mucoadhesive Surfaces Suppresses Cervical Tumor Growth. *Adv Healthc Mater* 2014;3(7):1044-1052.
29. Zhang, W., Shi, Y. A., Chen, Y. Z., Ye, J. A., Sha, X. Y., Fang, X. L. Multifunctional Pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles loaded with paclitaxel for the treatment of multidrug resistant tumors. *Biomaterials* 2011;32(11):2894-2906.
30. Israelachvili, J. The different faces of poly(ethylene glycol). *P Natl Acad Sci USA* 1997;94(16):8378-8379.
31. Alexandridis, P., Holzwarth, J. F., Hatton, T. A. Micellization of Poly(Ethylene Oxide)-Poly(Propylene Oxide)-Poly(Ethylene Oxide) Triblock Copolymers in Aqueous-Solutions - Thermodynamics of Copolymer Association. *Macromolecules* 1994;27(9):2414-2425.
32. Linse, P. Micellization of Poly(Ethylene Oxide)-Poly(Propylene Oxide) Block-Co polymers in Aqueous-Solution. *Macromolecules* 1993;26(17):4437-4449.
33. Shih, K. C., Shen, Z. Q., Li, Y., Kroger, M., Chang, S. Y., Liu, Y. et al. What causes the anomalous aggregation in pluronic aqueous solutions? *Soft Matter* 2018;14(37):7653-7663.
34. Szwarc, M., Levy, M., Milkovich, R. Polymerization initiated by electron transfer to monomer. A new method of formation of block polymers1. *Journal of the American Chemical Society* 1956;78(11):2656-2657.
35. Schmolka, I. A review of block polymer surfactants. *J Amer Oil Chem Soc* 1977;54 (3):110-116.
36. Riess, G. Micellization of block copolymers. *Progress in Polymer Science* 2003;28 (7):1107-1170.
37. Alexandridis, P., Alan Hatton, T. Poly(ethylene oxide)poly(propylene oxide)poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 1995;96(1-2):1-46.

38. Frenkel, D., Smit, B. *Understanding Molecular Simulation*. 2nd ed Academic Press: Orlando, Florida, 2001.
39. Peter, C., Kurt Kremer, K. Multiscale simulation of soft matter systems – from the atomistic to the coarse-grained level and back, *Soft Matter* 2009;5:4357-4366.
40. After D.G. Pettifor, 1991(<http://www.icams.de/content/research/>) Erişim Tarihi: 18.03.2019
41. Srinivas, G., Discher, D. E., Klein, M. L. Self-assembly and properties of diblock copolymers by coarse-grain molecular dynamics. *Nat Mater* 2004;3(9):638-644.
42. Srinivas, G., Pitera, J. W. Soft patchy nanoparticles from solution-phase self assembly of binary diblock copolymers. *Nano Lett* 2008;8(2):611-618.
43. Beltran-Villegas, D. J., Jayaraman, A. Assembly of Amphiphilic Block Copolymers and Nanoparticles in Solution: Coarse-Grained Molecular Simulation Study. *J Chem Eng Data* 2018;63(7):2351-2367.
44. Kacar, G., Atilgan, C., Ozen, A. S. Mapping and Reverse-Mapping of the Morphologies for a Molecular Understanding of the Self-Assembly of Fluorinated Block Copolymers. *J Phys Chem C* 2010;114(1):370-382.
45. Sousa, S. F., Peres, J., Coelho, M., Vieira, T. F. Analyzing PEGylation through Molecular Dynamics Simulations. *Chemistryselect* 2018;3(29):8415-8427.
46. Loverde, S. M., Klein, M. L., Discher, D. E. Nanoparticle Shape Improves Delivery: Rational Coarse Grain Molecular Dynamics (rCG-MD) of Taxol in Worm-Like PEG PCL Micelles. *Adv Mater* 2012;24(28):3823-3830.
47. Nie, S. Y., Lin, W. J., Yao, N., Guo, X. D., Zhang, L. J. Drug Release from OH-Sensitive Polymeric Micelles with Different Drug Distributions: Insight from Coarse-Grained Simulations. *Acs Appl Mater Inter* 2014;6(20):17668-17678.
48. Hoogerbrugge, P. J., Koelman, J. M. V. A. Simulating Microscopic Hydrodynamic Phenomena with Dissipative Particle Dynamics. *Europhys Lett* 1992;19(3):155-160.
49. Nie, S. Y., Sun, Y., Lin, W. J., Wu, W. S., Guo, X. D., Qian, Y. Et al. Dissipative Particle Dynamics Studies of Doxorubicin-Loaded Micelles Assembled from Four-Arm Star Triblock Polymers 4AS-PCL-b-PDEAEMA-b-PPEGMA and their pH-Release Mechanism. *J Phys Chem B* 2013;117(43):13688-13697.
50. Wen, X. F., Lan, J. L., Cai, Z. Q., Pi, P. H., Xu, S. P., Zhang, L. J. et al. Dissipative particle dynamics simulation on drug loading/release in polyester(-PEG) dendrimer. *J Nanopart Res* 2014;16(5).
51. Guo, X. D., Tan, J. P. K., Kim, S. H., Zhang, L. J., Zhang, Y., Hedrick, J. L. et al. Computational studies on self-assembled paclitaxel structures: Templates for hierarchical block copolymer assemblies and sustained drug release. *Biomaterials* 2009;30(33):6556-6563.
52. Posocco, P., Fermeglia, M., Pricl, S. Morphology prediction of block copolymers for drug delivery by mesoscale simulations. *J Mater Chem* 2010;20(36):7742-7753.

53. Ramezani, M., Shamsara, J. Application of DPD in the design of polymeric nanomicelles as drug carriers. *J Mol Graph Model* 2016;66:1-8.
54. Groot, R. D., Warren, P. B. Dissipative particle dynamics: Bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation. *J Chem Phys* 1997;107(11):4423-4435.
55. Droghetti, H., Pagonabarraga, I., Carbone, P., Asinari, P., Marchisio, D. Dissipative particle dynamics simulations of tri-block co-polymer and water: Phase diagram validation and microstructure identification. *J Chem Phys* 2018;149(18).
56. Nicolaidis, D. Mesoscale modelling. *Mol Simulat* 2001;26(1):51-72.
57. Chen, S., Guo, C., Hu, G. H., Liu, H. Z., Liang, X. F., Wang, J. et al. Dissipative particle dynamics simulation of gold nanoparticles stabilization by PEO-PPO-PEO block copolymer micelles. *Colloid Polym Sci* 2007;285(14):1543-1552.
58. Song, X. Y., Zhao, S. L., Fang, S. W., Ma, Y. Z., Duan, M. Mesoscopic Simulations of Adsorption and Association of PEO-PPO-PEO Triblock Copolymers on a Hydrophobic Surface: From Mushroom Hemisphere to Rectangle Brush. *Langmuir* 2016;32(44):11375-11385.
59. Kacar, G., Peters, E. A. J. F., de With, G. A generalized method for parameterization of dissipative particle dynamics for variable bead volumes. *Epl-Europhys Lett* 2013;102(4).
60. Kacar, G., Peters, E. A. J. F., de With, G. Mesoscopic simulations for the molecular and network structure of a thermoset polymer. *Soft Matter* 2013;9(24):5785-5793.
61. Kacar, G., Peters, E. A. J. F., de With, G. Structure of a Thermoset Polymer near an Alumina Substrate as Studied by Dissipative Particle Dynamics. *J Phys Chem C* 2013;117(37):19038-19047.
62. Kacar, G., Peters, E. A. J. F., van der Ven, L. G. J., de With, G. Hierarchical multi-scale simulations of adhesion at polymer-metal interfaces: dry and wet conditions. *Phys Chem Chem Phys* 2015;17(14):8935-8944.
63. Espanol P. and Warren P. Statistical Mechanics of Dissipative Particle Dynamics. *Europhys. Lett.* 1995;30:191.
64. Groot R. D., Madden T. J. and Tildesley D. J. On the role of hydrodynamic interactions in block copolymer microphase separation. *J. Chem. Phys.* 1999;110:9739.
65. <http://cbio.bmt.tue.nl/pumma/index.php/Theory/Potentials> Erişim Tarihi: 27.03.2019
66. Trofimov S. Y. Thermodynamic Consistency in Dissipative Particle Dynamics (PhD Thesis). Eindhoven: Eindhoven University of Technology; 2003.
67. Hansen, CM. Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2007: 10-1.
68. van Krevelen, DW. Properties of Polymers. 4th ed. Amsterdam: Elsevier, 1987: 219-2.

69. Chandler, D. Introduction to Modern Statistical Mechanics. 1st ed. New York: Oxford University Press, 1987: 197-2.
70. Kaimin Cai, Xi He, Ziyuan Song, Qian Yin, Yanfeng Zhang, Fatih M. Uckun et al. Dimeric Drug Polymeric Nanoparticles with Exceptionally High Drug Loading and Quantitative Loading Efficiency. *J. Am. Chem. Soc.* 2015;137:3458–3461.
71. Plimpton, S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular-Dynamics. *J Comput Phys* 1995;117(1):1-19.
72. Basak, R., Bandyopadhyay, R. Encapsulation of Hydrophobic Drugs in Pluronic F127 Micelles: Effects of Drug Hydrophobicity, Solution Temperature, and pH. *Langmuir* 2013;29 (13):4350-4356.
73. Foster, B., Cosgrove, T., Hammouda, B. Pluronic Triblock Copolymer Systems and Their Interactions with Ibuprofen. *Langmuir* 2009;25(12):6760-6766.
74. Wei, D., Ge, L. L., Guo, R. Effect of hydrophilically modified ibuprofen on thermoresponsive gelation of pluronic copolymer. *Colloid Surface A* 2018;553:1-10.
75. Lee, C. F., Tseng, H. W., Bahadur, P., Chen, L. J. Synergistic Effect of Binary Mixed-Pluronic Systems on Temperature Dependent Self-assembly Process and Drug Solubility. *Polymers-Basel* 2018;10(1).
76. Pasquino, R., Droghetti, H., Carbone, P., Mirzaagha, S., Grizzuti, N., Marchisio, D. An experimental rheological phase diagram of a tri-block co-polymer in water validated against dissipative particle dynamics simulations. *Soft Matter* 2019;15 (6):1396-1404.
77. Alexandridis, P., Zhou, D. L., Khan, A. Lyotropic liquid crystallinity in amphiphilic block copolymers: Temperature effects on phase behavior and structure for poly(ethylene oxide)-b-poly(propylene oxide)-b-poly(ethylene oxide) copolymers of different composition. *Langmuir* 1996;12(11):2690-2700.
78. Zhou, X. M., Wu, X. B., Wang, H. G., Liu, C. S., Zhu, Z. G. Phase diagram of the Pluronic L64-H₂O micellar system from mechanical spectroscopy. *Phys Rev E* 2011;83(4).
79. Bedrov, D., Ayyagari, C., Smith, G. D. Multiscale modeling of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymer micelles in aqueous solution. *Journal of Chemical Theory and Computation* 2006;2(3):598-606.

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** PEG-PPO-PEG triblok kopolimeri üreten reaksiyonlar..... 4
- Şekil 2.** Farklı ölçeklerde gerçekleştirilen modelleme yaklaşımları 6
- Şekil 3.** Radyal Dağılım Fonksiyonunun hesaplanmasının şematik gösterimi 11
- Şekil 4.** Nanoyapı PluronicL64 (PEG-PPO-PEG), model ilaç İbuprofen ve Aspirin ve çözücü olarak suyun kimyasal yapısı..... 13
- Şekil 5.** PluronicL64 nanoyapısı, İbuprofen ve Aspirin model ilacı ve çözücü olarak Su moleküllerinden kaba tanecik oluşumu 15
- Şekil 6.** Farklı mol kesirlerinde sulu çözeltide PluronicL64'ün üç boyutlu yapılarını gösteren simülasyon görüntüleri. Kırmızı ve yeşil kaba tanecikler PluronicL64 polimerini ve mavi kaba tanecikler su molekülünü göstermektedir. Karşılık gelen polimer molekülü kaba tanecik sayıları ve ağırlık kesri w_{polimer} parantez içinde gösterilmektedir. 20
- Şekil 7.** 0,02 mol kesri PluronicL64, 125 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 21
- Şekil 8.** 0,02 mol kesri PluronicL64, 250 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 22
- Şekil 9.** 0,02 mol kesri PluronicL64, 500 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 22
- Şekil 10.** 0,02 mol kesri PluronicL64, 1.000 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 23
- Şekil 11.** 0,05 mol kesri PluronicL64, 125 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 24
- Şekil 12.** 0,05 mol kesri PluronicL64, 250 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 24
- Şekil 13.** 0,05 mol kesri PluronicL64, 500 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 25
- Şekil 14.** 0,1 mol kesri PluronicL64, 500 molekül İbuprofen için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri 26
- Şekil 15.** 125 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 125 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği..... 27

Şekil 16. 125 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 125 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği.....	27
Şekil 17. 250 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 250 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği.....	28
Şekil 18. 250 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 250 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği.....	28
Şekil 19. 500 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 500 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği.....	29
Şekil 20. 500 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 500 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği.....	29
Şekil 21. 1.000 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 1.000 molekül-İbuprofen Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği.....	30
Şekil 22. 1.000 molekül İbuprofen ve 0,02, 0,05, 0,1 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 1.000 molekül-İbuprofen Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği.....	30
Şekil 23. 0,02 Mol kesri PluronicL64 için İbuprofen yükleme verimi% grafiği	31
Şekil 24. 0,05 Mol kesri PluronicL64 için İbuprofen yükleme verimi% grafiği	31
Şekil 25. 0,02 mol kesri PluronicL64, 125 molekül Aspirin için simülasyonların üç boyutlu görüntüleri	32
Şekil 26. 125 molekül Aspirin ve 0,02 mol kesri Hidrofilik Grup (EW-EO) için 125 molekül-Aspirin Hidrofilik Grup (EW-EO) RDF grafiği.....	32
Şekil 27. 125 molekül Aspirin ve 0,02 mol kesri Hidrofobik Grup (PO) için 125 molekül-Aspirin Hidrofobik Grup (PO) RDF grafiği.....	33

TABLolar

Tablo 1. Pluronic PEG-PPO-PEG kopolimerlerinin özellikleri	5
Tablo 2. Sistem kaba taneciklerinin yoğunluk ρ , moleküler ağırlık M_w , boyutsuz yoğunluk ρ_i ve çözünürlük parametresi δ_i değerleri	16
Tablo 3. Sistemlerin Küresel Misel Oluşma ve İlaç Yükleme Verimi	26

ÖZGEÇMİŞ

27 Eylül 1991 yılında Kırklareli’nde doğdum. İlköğretim ve Ortaöğretimimi Kırklareli Atatürk İlköğretim tamamladım. 2009 yılında Kırklareli Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Lisesi Fen Bilimleri Bölümünü bitirdim. 2009 yılında kazandığım Marmara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü’nden 2014 yılında mezun oldum. 2014 yılında Kırklareli’n de Bayer Kimya Temizlik Hijyen ve Kozmetik Ürünleri Ltd. Şti.’de Kalite Yönetim ve Belgelendirme Sorumlusu olarak görev yaptım. 2017 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Nanoteknoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimine başladım. 2016 yılında ilaç sektöründe Kalite Güvence Uzman Yardımcısı olarak başladığım görevime, Deva Holding A.Ş. Çerkezköy üretim tesisinde Kalite Güvence Uzmanı olarak halen devam etmekteyim.



EKLER

Denklem 11’de belirtildiği gibi her bir mol kesri için farklı DPD etkileşim parametreleri hesaplanmaktadır. Bu bölümde, farklı mol kesirleri için hesaplanan ve simülasyonlarda kullanılan DPD etkileşim parametreleri verilmiştir.

Pluronic-su çözeltileri için DPD etkileşim parametreleri

PluronicL64 0,1 mol kesri

Tablo-1 PluronicL64 0,1 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	37,39
r_c	4,82
V (cm ³ /mol)	62,11

Tablo-2 PluronicL64 0,1 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	4,41	42,20	35,28	42,20	4,41	4,41
EO		64,01	82,95	64,01	42,20	42,20
PO			106,35	82,95	35,28	35,28
EO				64,01	42,20	42,20
EW					4,41	4,41
W						4,41

PluronicL64 0,2 mol kesri

Tablo-3 PluronicL64 0,2 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	44,86
r_c	5,13
V (cm ³ /mol)	74,51

Tablo-4 PluronicL64 0,2 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	2,69	49,03	34,29	49,03	2,69	2,69
EO		43,30	56,64	43,30	49,03	49,03
PO			72,40	56,64	34,29	34,29
EO				43,30	49,03	49,03
EW					2,69	2,69
W						2,69

PluronicL64 0,3 mol kesri

Tablo-5 PluronicL64 0,3 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	52,32
r_c	5,39
V (cm ³ /mol)	86,92

Tablo-6 PluronicL64 0,3 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	1,71	61,75	38,13	61,75	1,71	1,71
EO		30,96	41,07	30,96	61,75	61,75
PO			52,11	41,07	38,13	38,13
EO				30,96	61,75	61,75
EW					1,71	1,71
W						1,71

PluronicL64 0,4 mol kesri

Tablo-7 PluronicL64 0,4 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	59,79
r_c	5,64
V (cm ³ /mol)	99,32

Tablo-8 PluronicL64 0,4 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	1,10	79,71	45,47	79,71	1,10	1,10
EO		23,05	31,21	23,05	79,71	79,71
PO			39,07	31,21	45,47	45,47
EO				23,05	79,71	79,71
EW					1,10	1,10
W						1,10

PluronicL64 0,5 mol kesri

Tablo-9 PluronicL64 0,5 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	67,26
r_c	5,87
V (cm ³ /mol)	111,72

Tablo-10 PluronicL64 0,5 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	0,71	102,97	55,83	102,97	0,71	0,71
EO		17,69	24,68	17,69	102,97	102,97
PO			30,21	24,68	55,83	55,83
EO				17,69	102,97	102,97
EW					0,71	0,71
W						0,71

PluronicL64 0,6 mol kesri

Tablo-11 PluronicL64 0,6 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	74,72
r_c	6,08
V (cm ³ /mol)	124,12

Tablo-12 PluronicL64 0,6 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	0,44	131,99	69,10	131,99	0,44	0,44
EO		13,91	20,22	13,91	131,99	131,99
PO			23,94	20,22	69,10	69,10
EO				13,91	131,99	131,99
EW					0,44	0,44
W						0,44

PluronicL64 0,7 mol kesri

Tablo-13 PluronicL64 0,7 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	82,19
r_c	6,27
V (cm ³ /mol)	136,53

Tablo-14 PluronicL64 0,7 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	0,26	167,54	85,37	167,54	0,26	0,26
EO		11,15	17,14	11,15	167,54	167,54
PO			19,34	17,14	85,37	85,37
EO				11,15	167,54	167,54
EW					0,26	0,26
W						0,26

PluronicL64 0,8 mol kesri

Tablo-15 PluronicL64 0,8 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	89,65
r_c	6,46
V (cm ³ /mol)	148,93

Tablo-16 PluronicL64 0,8 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W
EW	0,12	210,67	104,85	210,67	0,12	0,12
EO		9,07	15,00	9,07	210,67	210,67
PO			15,88	15,00	104,85	104,85
EO				9,07	210,67	210,67
EW					0,12	0,12
W						0,12

250 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,02 mol kesri

Tablo-21 250 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,02 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	31,27
r_c	4,54
V (cm ³ /mol)	51,94

Tablo-22 250 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,02 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W	IB	PR	FN
EW	6,92	42,60	41,97	42,60	6,92	6,92	71,85	61,86	58,88
EO		93,52	120,54	93,52	42,60	42,60	157,45	144,93	119,83
PO			154,60	120,54	41,97	41,97	203,05	187,13	154,92
EO				93,52	42,60	42,60	157,45	144,93	119,83
EW					6,92	6,92	71,85	61,86	58,88
W						6,92	71,85	61,86	58,88
IB							254,11	237,24	195,80
PR								220,71	182,02
FN									150,11

500 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,02 mol kesri

Tablo-23 500 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,02 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	31,12
r_c	4,54
V (cm ³ /mol)	51,69

500 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,1 mol kesri

Tablo-39 500 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,1 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	37,09
r_c	4,81
V (cm ³ /mol)	61,61

Tablo-40 500 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,1 mol kesri için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri. Tablo diyagonal olarak simetrik olduğu için hesaplanan değerler sadece üst diyagonala yazılmıştır.

a_{ij}	EW	EO	PO	EO	EW	W	IB	PR	FN
EW	4,50	42,08	35,46	42,08	4,50	4,50	71,35	59,18	60,26
EO		65,12	84,36	65,12	42,08	42,08	112,49	102,21	84,62
PO			108,16	84,36	35,46	35,46	145,83	132,85	110,27
EO				65,12	42,08	42,08	112,49	102,21	84,62
EW					4,50	4,50	71,35	59,18	60,26
W						4,50	71,35	59,18	60,26
IB							178,42	166,81	137,58
PR								154,82	127,50
FN									105,00

1.000 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,1 mol kesri

Tablo-41 1.000 molekül İbuprofen, PluronicL64 0,1 mol kesri için denklem 11 ile belirtilen DPD etkileşimlerini hesaplamada kullanılan parametreler

ρ^{-1}	36,79
r_c	4,80
V (cm ³ /mol)	61,12

